

Le Suc Gastrique dans les Maladies du Sang

(Travail du Service
de M. le Professeur Agrégé BENHAMOU)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 6 Avril 1938
par

ELIE ALBOU
NÉ LE 3 MARS 1912 à ALGER

JURY

MM. PINOY, <i>Professeur de Bactériologie</i>	Président
PORTES, <i>Professeur de Physique médicale</i>	Juges
MONTPELLIER, <i>Professeur d'Anatomie pathologique</i>	
BENHAMOU, <i>Agrégé (Médecine)</i>	

Le Suc Gastrique dans les Maladies du Sang

(Travail du Service
de M. le Professeur Agrégé BENHAMOU)

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine
présentée et soutenue publiquement le 6 Avril 1938
par

ELIE ALBOU

NÉ LE 3 MARS 1912 à ALGER

JURY

MM. PINOY, Professeur de Bactériologie.....	Président
PORTES, Professeur de Physique médicale.....	} Juges
MONTPELLIER, Professeur d'Anatomie pathologique.....	
BENHAMOU, Agrégé (Médecine).....	

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN.....	{	MM. LEBLANC (F. F. I. F)
DOYEN HONORAIRE.....		HERAIL (F. I. F)
ASSESEUR.....		COSTANTINI (* F. I. O).

PROFESSEURS

Clinique médicale	AUBRY (F. F. I. F)
Clinique gynécologique.....	CABANES (F. F. I. F)
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (* F. I. F)
Botanique et matière médicale.....	FOURMENT (I. F. O. O. *)
Clinique médicale et hygiène infantile.....	GILLOT (I. F)
Médecine légale	GIRAUD (O. F. F. I. F)
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	
Anatomie	LAFFONT (O. F. F. I. F)
Thérapeutique	LEBLANC (F. F. I. F)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.....	LEBON (F. F. I. F)
Chimie biologique et médicale.....	LOMBARD (* F. I. F)
Pharmacie	GIBERTON, (I. F.)
Bactériologie	MUSSO (* I. F)
Clinique psychiatrique.....	PINOY (* I. F)
Physique médicale.....	POROT (I. F)
Anatomie pathologique	PORTES (F. F. I. F)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées.....	MONTPELLIER (I. F)
Parasitologie et zoologie médicale.....	
Physiologie	RAYNAUD (F. F. I. F)
Histologie et Embryologie.....	SENEVET (* I. F)
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie.....	TOURNADE (O. F. F. I. F)
Clinique ophtalmologique	COURRIER (* F. I. F)
Hygiène, hydrologie et climatologie.....	WUNSCHENDORFF (I. F)
	TOULANT (* F. F. F.)
	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (F. F. I. F)	HERAIL (F. I. F)
POUJOL, (F. I. F)	WEBER (* F. I. F)

CHARGES DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MM. ABOULKER (F. F. I. F)
--	---------------------------

AGREGES

Médecine	{	BENHAMOU (* F. A. F)
Histologie		LACROIX (A. F)
Chirurgie		N...
Obstétrique		SABADINI
Anatomie pathologique		MOGGI (* I. F)
Anatomie		HOUEL (* F. I. F)
Chimie médicale		N...
Histoire naturelle pharmaceutique.....		RIBET (F. A. F)
Pharmacie		N...
		ROQUES (I. F)
		MONNET

AGREGES LIBRES

Physiologie	BATTEZ.
Chirurgie	FERRARI (I. F)
	DUBOUCHER (I. F)

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse

A LA MEMOIRE DE MON PERE

*qui m'a légué le magnifique exem-
ple d'une vie laborieuse et probe.*

A LA MEMOIRE DE MON FRERE LEON

Mort au champ d'honneur.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A MA MERE

*Elle s'est inlassablement dévouée
pour me permettre de poursuivre
mes études.*

*Qu'elle reçoive le bien faible
hommage de mon immense affec-
tion et de mon infinie reconnais-
sance.*

A MES SŒURS ET BELLE-SŒUR

A MES FRERES ET BEAUX-FRERES

A MES NIECES ET NEVEUX

A MES ONCLES

M. SAUVEUR SADOUD

Avocat à la Cour d'appel de Paris

LE DR CHARLES SADOUD, de Paris

*dont l'admirable réussite me fut un
précieux symbole.*

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR BENHAMOU

Médecin des Hôpitaux

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine d'Alger

Chevalier de la Légion d'honneur

Il a bien voulu nous accueillir dans son service hospitalier. Nous lui devons les meilleurs enseignements de cette thèse dont il nous a inspiré le sujet.

Sa douce autorité et son égide bienveillante furent le soutien de nos efforts.

Nous lui en exprimons une bien vive et inaltérable gratitude.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PINOY

*qui nous a grandement honoré en
acceptant de présider le jury de no-
tre thèse.*

*Avec l'expression de notre désé-
rente gratitude.*

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR PORTES

*Il a bien voulu être notre juge.
Qu'il trouve ici l'assurance de
nos sentiments de gratitude émue.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONTPELLIER

*dont les belles leçons ont concouru
à notre formation et demeurent dans
notre souvenir inséparables des sen-
timents reconnaissants que nous
gardons à leur auteur.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A MONSIEUR LE DOCTEUR NOUCHI

En témoignage de notre sympathie et avec nos remerciements pour le concours qu'il a bien voulu nous prêter dans l'élaboration de cette thèse.

A MONSIEUR RENÉ GILLE

dont la haute compétence scientifique a permis le contrôle de nos observations.

En témoignage de nos sentiments cordiaux et reconnaissants.

A MES AMIS

INTRODUCTION

Depuis longtemps, les troubles digestifs et en particulier les modifications de la sécrétion gastrique au cours des anémies, ont donné lieu à de nombreuses discussions pathogéniques, que l'étude du chimisme gastrique n'arrivait pas à résoudre.

CASTLE, en 1929, rénove le problème en constatant la diversité des affections qui s'accompagnent d'anacidité : anémies non seulement hyperchromes mais aussi hypochromes, affections gastriques diverses souvent sans anémie. Aujourd'hui beaucoup d'auteurs accusent les désordres gastriques d'être responsables de nombreuses modifications du nombre des globules rouges.

C'est pourquoi il nous a semblé utile, à l'instigation de notre maître Monsieur le Professeur BENHAMOU, de vérifier ces assertions, d'y apporter quelques résultats personnels et par la même occasion d'étendre nos recherches à l'étude de la sécrétion gastrique, non seulement dans les cas d'anémies et de polyglobulies, mais encore dans toutes les autres maladies du sang.

Dans notre travail, nous nous sommes efforcés de préciser les faits actuellement acquis. Nous avons essayé de les contrôler dans la mesure de nos pos-

sibilités, en pratiquant, chez tout sujet présentant une affection sanguine quelconque, une analyse du suc gastrique, prélevé à jeun, par tubage fractionné, et après injection sous-cutanée d'histamine.

Nous avons rapproché les résultats obtenus chez nos malades, de ceux rapportés dans la littérature. Et de cette confrontation, nous nous sommes efforcés de tirer des conclusions.

Historique

HISTORIQUE

Pendant notre séjour dans les services de M. le Professeur BENHAMOU, nous avons constaté l'importance diagnostique attachée à l'analyse du suc gastrique prélevé systématiquement, et nous nous sommes rendu compte du bien fondé des sanctions thérapeutiques qu'entraînaient les renseignements fournis.

L'idée d'examiner le suc gastrique dans les maladies du sang n'est pas neuve ; elle a pris une importance de plus en plus grande depuis que VON LEUBE et KUSSMAUL ont eu le mérite d'introduire dans les procédés d'examen de l'estomac, le cathétérisme évacuateur.

DECOUVERTE DE L'ACHLORHYDRIE

DANS L'ANÉMIE PERNICIEUSE

En 1877, pour la première fois, FENWICK attire l'attention des cliniciens sur la fréquence de l'achylie, ou du moins de l'achlorhydrie complète, au cours de l'Anémie Pernicieuse. Il considère ce symptôme comme un des éléments accessoires du syndrome.

En 1886, COHN et VON MEHRING constatent l'absence fréquente d'acide chlorhydrique dans le suc gastrique, mais ne concluent pas à une signification de cette achlorhydrie.

En 1897, deux malades de MARTIUS présentant une achlorhydrie, meurent d'anémie Pernicieuse.

HURST, un peu plus tard affirme la constance de l'achlorhydrie et décrit des cas d'Anémie Pernicieuse succédant à une gastrite.

En 1900, CRAWITZ, puis FABER et BLOCK font l'analyse du suc gastrique de plusieurs malades atteints d'Anémie Pernicieuse, et constatent l'absence d'acide chlorhydrique libre. Ils attribuent alors à l'achylie une place importante dans la production du syndrome pernicleux.

En 1903, EINHORN écrit que l'achlorhydrie peut exister longtemps sans anémie, et il note chez plusieurs de ses anciens malades, l'apparition d'anémies diverses.

En 1913, FABER constate que, sur 207 malades achyliques, 22 souffrent d'Anémie Pernicieuse et 37 d'Anémie simple (première appellation de l'Anémie Hypochrome achylique). Depuis, plus d'un auteur a cherché à établir avec quelle fréquence les achyliques devenaient anémiques. (FABER et GRAM, BORGBJAERG et LOTTRUP). En effet, parmi les achyliques, l'anémie sous quelque forme qu'elle revêtait, semblait plus fréquente que parmi les non achyliques.

MAYO, EVANS, LEVINE et LADD, CONNER, MEU-

LENGRACHT apportent des résultats à l'appui de cette opinion.

Dans une statistique de FRIEDENWALD, on trouve une proportion de 74% d'anémie avec achylie, 19% avec hypochlorhydrie et 7% avec suc gastrique normal.

En 1932, WILKINSON ne trouve plus que 8 cas, sur 208 cas d'anémie, qui aient encore de l'acide chlorhydrique libre dans l'estomac, et en 1935, HOFF publie 200 cas d'Anémie Pernicieuse avec achlorhydrie totale. Ce dernier auteur pense même que quand des chercheurs isolés découvrent de l'acide chlorhydrique libre (ALSTED, VARADI) il doit s'agir d'erreurs de méthode dans la recherche du sel ou d'erreurs de diagnostic : il existe en effet des maladies dont le tableau hématologique est entièrement identique à celui de l'Anémie Pernicieuse, et qui pourtant n'en sont pas.

Sans doute, il y a des achylies gastriques qui ne s'accompagnent pas d'anémie grave. Mais les statistiques les plus récentes ont été établies après épreuve de contrôle par l'histamine, et cette épreuve permet de provoquer la sécrétion chlorhydro-peptique, chez des malades qui n'en présentent pas spontanément. Nous ne sommes plus autorisés à considérer l'achylie gastrique comme un trouble aussi banal qu'autrefois. En effet, l'épreuve de l'histamine ne fait pas disparaître l'achlorhydrie des anémies pernicieuses. (BLOOMFIELD et KEEFER).

Dans l'Anémie Pernicieuse, le tableau sanguin

est le seul élément qui permette d'affirmer le diagnostic. Il se caractérise par un retour de l'erythropoïèse a un stade embryonnaire : on trouve dans la moëlle osseuse et dans le sang`circulant, des mégakloblastes (EHRICH). Il existe en outre des troubles de la leucopoïèse et de la thrombopoïèse dépendant de la même disfonction médullaire, ainsi que des signes d'une hémolyse exagérée.

Ce tableau sanguin s'accompagne si fréquemment de troubles digestifs et de troubles nerveux, qu'on a pu parler de triade symptomatique de l'Anémie Pernicieuse, ces symptômes n'étant que les composantes d'une entité clinique, et probablement pathogénique, dont on ignore même l'étiologie. Mais on s'accorde de plus en plus à reconnaître une certaine importance à un facteur constitutionnel, peut être partiellement héréditaire.

Parmi les troubles digestifs (glossite, pharyngite, œsophagite atrophique, absence d'acidité libre dans le suc gastrique, etc.) l'achylie avec anacidité a toujours occupé une place à part, autant par sa fréquence (88 % des cas de NAEGELI, 100 % pour WEINBERG), que par le rôle qui lui a été dévolu dans les nombreuses et différentes théories pathogéniques de l'Anémie Pernicieuse.

PREMIÈRES INTERPRÉTATIONS

Après la découverte de l'achlorhydrie, pensant que ce symptôme pouvait être en jeu dans le déter-

minisme du syndrome anémique, et constatant par ailleurs que la pepsine n'est activée qu'en milieu acide, BRE et SHARN conseillent l'administration quotidienne de 1 à 6 cc. d'acide chlorhydrique officinal per os (limonade chlorhydrique longtemps en usage).

En 1888, HUNTER émet l'opinion que l'Anémie Pernicieuse ou Addisonienne est causée par une hémolysine d'origine streptococcique.

Après MARTIUS, FABER se pose en champion de l'idée selon laquelle, l'anémie est un phénomène secondaire à l'absence de sécrétion gastrique. Pour lui, cette « Agastrie physiologique » annihilant l'action antiseptique du milieu gastrique, entraînerait l'apparition du trouble sanguin. Le Duodénum ne demeurant en effet plus longtemps stérile, une flore anormale se développerait dans le tube digestif, et à la faveur d'une infection ou d'une production d'hémolysines bactériennes, favoriserait l'apparition de l'anémie. Cette idée se rapproche beaucoup de celle défendue par TIXIER, dans sa thèse de 1907.

Ces observations sont aussi à rapprocher de celles de NICHOLS et OLIVET qui pensent que l'absence d'acide chlorhydrique déclenche une infection intestinale complexe, et que cette infection suffit à produire des désordres graves, générateurs d'anémie.

LOEPER et PARAF mettent en cause eux aussi des troubles graves de l'absorption intestinale, avec passage d'hémolysines dans le sang.

Mais cette idée est abandonnée quand DAVIDSON montre qu'après guérison de l'anémie, la flore intestinale reste inchangée.

MÉTHODE DE WHIPPLE

Depuis longtemps on connaît l'influence du régime alimentaire sur l'hématopoïèse. FRASER, MENETRIER, AUBERTIN se sont intéressés à cette question, sans aboutir à rien de systématique.

WHIPPLE reprend le premier cette étude et publie en 1920 et 1925 les résultats auxquels il est parvenu chez le chien.

Expérimentant sur le chien WHIPPLE et ROBSCHKEIT-ROBBINS, étudient d'abord le mécanisme de la réparation des anémies obtenues et entretenues par saignée. Avec une méthode admirable, les auteurs font l'essai de divers régimes, au point de vue quantitatif et qualitatif, afin de déterminer l'influence de l'alimentation sur l'hématopoïèse. Ils reconnaissent, parmi les aliments carnés mis à l'étude, la valeur très prééminente du foie.

DÉCOUVERTE DE L'HÉPATOTHÉRAPIE

C'est MINOT, MURPHY, puis MEANS et PEABODY qui obtiennent les premiers résultats en clinique humaine, et développent par la suite une hypothèse

émise par GUNN en 1910 : ils soutiennent que l'Anémie Pernicieuse est due au fait que l'organisme est privé du matériel nécessaire à l'édification de la charpente globulaire, et que c'est le foie, glande digestive annexe, qui préside à l'élaboration du substratum anatomique des globules. Essayant cette opothérapie hépatique dans les anémies graves du type pernicleux cryptogénétique, MINOT et MURPHY, constatent qu'elle possède une activité thérapeutique surprenante, bien plus élective que dans l'anémie post-hémorragique du chien. Ils jugent de cette amélioration par l'augmentation des réticulocytes dans le sang. Ils en concluent que cette fonction hépatique est supprimée ou troublée au cours de l'Anémie Pernicieuse.

THÉORIE DE LA CARENCE AZOTÉE

Cette insuffisance de matériel est également mise en cause par FONTES et THIVOLLE, mais ces auteurs précisent que ce matériel est constitué par 2 acides aminés : le Tryptophane et l'Histidine. FONTES et THIVOLLE pensent qu'à l'achlorhydrie et à l'achylie qui sont certaines, s'ajoutent vraisemblablement un dysfonctionnement de toutes les diastases digestives, aussi bien pancréatiques qu'intestinales. Pour eux, il est logique de concevoir que, si les albumines ne sont pas ou sont insuffisamment peptonisées par l'estomac, les sucs digestifs sous-jacents les transformeront difficilement en acides aminés, neces-

saires au ravitaillement azoté de l'organisme. FONTES et THIVOLLE font ressortir la fragilité de ces acides, et leur destruction rapide par les microbes qui pullulent dans le tube digestif des malades atteints d'Anémie Pernicieuse. C'est pourquoi ils envisagent une carence de l'organisme « Anémique essentiel » en noyaux nobles azotés.

Ces deux théories pathogéniques de l'Anémie Pernicieuse reposent en somme sur le même principe : une carence de l'organisme en matériaux nécessaires à l'édification de la charpente globulaire. Seul diffère le facteur carentiel, et par conséquent les déductions thérapeutiques.

L'une et l'autre ont eu leurs partisans.

Elles ont toutefois beaucoup perdu de leur importance depuis la publication de travaux de CASTLE et de ses collaborateurs. Ces auteurs ont édifié une théorie pathogénique de l'Anémie Pernicieuse, fondée sur le rôle d'un facteur gastrique jusqu'alors ignoré, et entraînant une thérapeutique nouvelle. C'est depuis lors, que l'étude du suc gastrique est à l'ordre du jour et que son rôle a pris une importance croissante.

TRAVAUX DE CASTLE

CASTLE commence ses travaux sur l'Anémie Pernicieuse en 1917, avec cette idée directrice que l'achylie est, sinon la cause de l'Anémie Pernicieuse,

du moins un phénomène étroitement lié à la physio-pathologie de cette affection.

Plus tard, en collaboration avec TOWNSEND, il écrit que l'anémie pernicieuse est due à une carence non alimentaire mais « conditionnelle » : Pour eux, il existe un disfonctionnement digestif qui fait que tel ou tel facteur, existant dans l'estomac normal, n'est pas livré à l'organisme.

Le mode d'action du foie, malgré sa spécificité apparente, reste cependant assez mystérieux. Il manque un lien, entre ce que l'on sait du rôle probable de l'achylie gastrique dans la genèse de l'anémie pernicieuse, et les dernières acquisitions sur les effets thérapeutiques du foie.

CASTLE pense alors que l'achylie transforme un régime normal en un régime carencé, d'où la nécessité de fournir au malade un suc gastrique complet.

Cette théorie constitua l'hypothèse de travail de CASTLE et servit de base aux expériences longues et rigoureuses qu'il entreprit seul ou avec ses collaborateurs.

Dans une première expérience, il fait ingérer 300 grammes de muscle de bœuf cru et pulpé à un sujet normal. Une heure après, par excitation pharyngée, il provoque une régurgitation chez ce malade, recueille le contenu gastrique, ramène son pH entre 2,5 et 3,5 par addition d'acide chlorhydrique, et place le mélange à l'étuve pendant un temps variant de 6 à 30 heures, à 37°. Le liquide est ensuite filtré, ramené à neutralité et introduit par sonde

œsophagienne dans l'estomac d'un malade atteint d'anémie pernicieuse typique. Dix malades sont alors choisis, et cette manœuvre est renouvelée une fois par jour, pour chacun d'eux. Huit sur les dix malades réagissent exactement comme s'ils avaient été traités par l'opothérapie hépatique, c'est-à-dire montrent : d'une part une régulation progressive de l'érythropoïèse avec régénération sanguine se manifestant par une augmentation du nombre des réticulocytes, d'autre part, une diminution des signes d'hémolyse.

L'inter-réaction de la chair musculaire et du suc gastrique donne donc apparemment naissance à un *principe hémapoïétique*.

Toutefois, cette digestion « in vivo » n'est pratiquement pas utilisable et CASTLE et TOWNSEND poussent l'analyse plus loin, et tentent de réaliser l'élaboration de ce principe « in vitro » :

Une quantité de suc gastrique d'histamine, variant entre 150 et 300 cc, est prélevée par tubage chez un sujet normal, et mise à l'étuve pendant deux heures, avec 200 grammes de viande de bœuf finement pulpée. Le mélange est ensuite administré, chaque jour, à dix sujets atteints d'anémie pernicieuse, et donne une réponse identique à celle que l'on aurait pu attendre de l'opothérapie.

Ayant ainsi établi que le suc gastrique normal (prélevé sur un sujet sain) possède une action sur l'anémie pernicieuse, CASTLE démontre que l'introduction dans l'estomac du patient, de viande de

bœuf seule ou de suc gastrique seul, n'entraîne aucune modification de la réticulocytose, ni de l'hémolyse — pas plus d'ailleurs que l'administration à plusieurs heures d'intervalle, de suc gastrique et de viande.

LE FACTEUR INTRINSEQUE

CASTLE en déduit qu'il existe dans le suc gastrique d'un sujet normal un « facteur intrinsèque », et que l'alimentation normale d'un individu contient un « facteur extrinsèque ». Facteurs extrinsèque et intrinsèque mis en présence donnent naissance à un « facteur hémopoïétique ».

Réalisant la même expérience chez un biermerien, en utilisant du suc gastrique de malade atteint d'anémie pernicieuse et mélangé à de la viande de bœuf, il ne constate aucun résultat et conclut que les biermeriens ne peuvent élaborer le principe hémopoïétique, parce que leur suc gastrique ne contient pas de facteur intrinsèque.

Il n'obtient pas plus de résultat avec une viande macérée dans une préparation d'acido-pepsine, tandis qu'un mélange de viande et de suc gastrique, même débarrassé de sa pepsine et de son lab-ferment, mais laissé durant deux heures à 37°, possède une action thérapeutique.

Cependant HERMANN et GUTZEIT employant l'Azidol (pepsine allemande en tablette), déclarent

avoir obtenu une réponse réticulocytaire. C'est alors que CASTLE et ses collaborateurs TOWNSEND et HEATH séparent le facteur intrinsèque des ferments digestifs habituels. Ils démontrent ainsi que le suc gastrique de Biermeriens qui n'a pas de facteur intrinsèque, contient des taux normaux de pepsine. Ils citent à cet égard une constatation bien curieuse : dans deux cas d'anémie pernicieuse, le suc gastrique contenait par exception, de l'acide chlorhydrique libre, de la pepsine et du lab-ferment. Le suc de ces deux malades se montrait néanmoins absolument incapable d'activer la viande musculaire de bœuf crue.

Ces résultats sont confirmés par WILKINSON et KLEIN qui constatent également, que l'acide chlorhydrique ou la pepsine du commerce restent absolument inefficaces. UNGLEY fait les mêmes constatations avec une solution concentrée de pepsine pure. GEBHART et CARIO constatent d'autre part que le suc gastrique synthétique ne produit rien, et SINGER démontre que le suc gastrique du chien, riche en pepsine, reste sans action sur la réticulocytose.

SINGER et WECHLER expliquent enfin, les succès thérapeutiques que quelques auteurs comme KAZNELSON, FLEISCHACKER, ont obtenu en employant des solutions chlorhydriques de pepsine.

Eux-mêmes utilisent des préparations diverses de pepsine mais d'activité semblable (peptone de WIRTE et AZIDOL) et constatent qu'elles ont une action hémopoïétique différente. Avec certaines préparations ils obtiennent une réponse réticulocytaire qu'ils attribuent à un élément différent. Cet élément, à la

taveur d'un des divers modes d'extraction, aurait précipité avec la pepsine. Ils vérifient cette assertion en traitant l'Azidol par la méthode de HAMMARSTEN qui détruit la pepsine, sans altérer le facteur intrinsèque, et obtiennent un filtrat capable de déclencher une crise reticulocytaire nette.

Par conséquent l'activité antipernicieuse n'est pas liée à l'activité peptique et le suc gastrique normal contient à côté de ses enzymes habituelles : pepsine et lab-ferment, ce facteur indéterminé qu'est le facteur intrinsèque.

CASTLE veut alors démontrer l'indépendance du facteur intrinsèque vis-à-vis de l'acidité. Toujours par la même méthode il établit :

1°. — La présence de ce facteur dans le suc gastrique anacide de sujets exempts d'anémie de BIERMER.

2°. — Son absence dans le suc gastrique de patients atteints d'anémie pernicieuse, qu'ils soient achyliques ou non.

La conclusion qui s'impose, est que l'anacidité n'est qu'un symptôme concomitant, sans signification pathogénique, dont on a peut-être exagéré l'importance. Elle n'est que le témoin d'une altération gastrique, qui elle, serait responsable de l'absence du facteur gastrique antianémique.

Il paraît évident aussi, que selon la topographie des lésions de l'estomac, l'une ou l'autre de ses fonctions peut être déficiente ; qu'en tous cas il n'existe

aucun parallélisme entre la sécrétion d'acide et la formation du facteur intrinsèque.

Pour établir que l'anacidité ne joue aucun rôle dans l'étiologie de l'anémie pernicieuse, certains auteurs dont GRINKER, s'appuient sur la rareté de l'achylie gastrique avant apparition de l'anémie. Bien au contraire, la plupart des auteurs s'accordent, en règle générale, à reconnaître que cette anomalie existe probablement plusieurs années avant le développement complet du syndrome hémopoïétique. Ils se basent sur les cas nombreux d'achlorhydrie précédant un diagnostic hématologique justifié d'Anémie de BIERMER. Entre autres, CORNELL a observé un patient qui pendant 4 ans présenta une achlorhydrie associée à des signes d'anxiété et devint finalement un Biermerien avéré.

CASTLE lui-même commente l'apparition assez rapide d'anémie pernicieuse, chez des malades qui présentaient une achlorhydrie d'étiologie connue. Un autre fait enfin, est à enregistrer : c'est la persistance de l'achlorhydrie gastrique même après plusieurs mois d'Hépatothérapie bien menée (JOHANSEN SHARP etc...).

LE FACTEUR EXTRINSÈQUE

Il était alors nécessaire de déterminer la nature du facteur extrinsèque. De nombreux travaux y ont contribué.

Nombreux sont les auteurs et en particulier REINMANN, SALUS, FRISCHT et FRANKE qui ont employé du foie à la place du muscle de bœuf, et ont fait réagir sur lui du suc gastrique normal. WALDEN et CLOWES en 1932, par l'inter-réaction d'extrait hépatique et de petites quantités de tissu gastrique de porc, obtiennent une substance qu'ils appellent l' « Extralin ». Tous obtiennent avec ces mélanges une action dix fois plus grande qu'avec le foie brut. Mais ces résultats n'éclairent guère la nature du facteur alimentaire, car le foie lui-même a un effet anti-anémique.

De son côté, KARL SINGER pensant que les albuminoïdes contenus dans la viande de bœuf peuvent être incriminés, remplace la viande pulpée par du blanc d'œuf qui réalise la plus simple protéine animale. Du Septième au Neuvième jour il voit apparaître une pluie réticulocytaire.

Ces expériences semblent concluantes :

STRAUSS et CASTLE, en 1932, essayent eux-aussi de décrire le facteur extrinsèque comme étant une protéine ou une substance très voisine. Mais des observations ultérieures modifient leur idée première, sur la nature du facteur extrinsèque.

Ils remarquent d'abord, que le facteur externe ou alimentaire n'a été trouvé que dans les protéines lavées de muscle de bœuf, et non dans la caséine. La Caséine, elle, qui est une protéine relativement complète, et ne contient pas de nucléoprotéines, est inefficace, même en association avec le suc gastri-

que. Par contre, le muscle de bœuf qui dans les mêmes conditions amène une crise réticulocytaire, comprend dans sa constitution des nucléo-protéines.

Ils entreprennent alors des expériences dans le but de démontrer la nature nucléo-protéinique du facteur extrinsèque. A cet effet, ils utilisent de la rate de bœuf, naturellement riche en nucléo-protéines, qui par elle-même se révèle inefficace, mais qui, administrée avec du suc gastrique humain normal, après incubation, entraîne chez deux malades une réponse réticulocytaire maxima. Ce même produit devait demeurer cependant sans résultat quelques mois après, bien qu'administré et préparé dans les mêmes conditions. Le matériel nucléo-protéinique étant toujours le même dans la rate, STRAUSS et CASTLE en concluent qu'il s'agit de quelque facteur variable, autre qu'une nucléo-protéine.

Cette idée les amène à penser au *contenu vitaminique* du tissu animal, contenu essentiellement variable avec les différentes périodes de l'année et la nature du régime.

L'absence de graisse dans les protéines lavées du muscle de bœuf, leur fait éliminer d'emblée les vitamines lipo et hydrosolubles. Ils en arrivent à cette conclusion que le facteur extrinsèque est une substance apparentée à la vitamine B², où la vitamine B² elle-même :

Ils pratiquent alors chez un biermérien, les mêmes expériences qui sont à la base de la découverte de CASTLE, en se servant cette fois, de levure

de bière à la place du muscle de bœuf. Employée seule, la levure de bière n'a aucun effet. Administrée avec du suc gastrique elle amène une crise réticulocytaire marquée.

Mais la levure de bière est une substance riche en vitamine B¹ et B², ainsi qu'en protéines et nucléoprotéines.

Aussi, les auteurs séparent dans une première expérience la vitamine B² de la vitamine B¹, en détruisant cette dernière à l'autoclave pendant 5 heures. Dans une deuxième expérience, ils arrivent à isoler la vitamine B² des protéines et nucléoprotéines. Ils peuvent ainsi constater, que seules les substances contenant de la vitamine B², peuvent servir comme facteur extrinsèque dans la réaction avec le suc gastrique humain normal.

Cependant la composition de la vitamine B² n'était pas connue et il n'y avait aucune source de vitamine B² qui ne soit en même temps une mixture de différentes substances. Aussi, si l'opinion de CASTLE et STRAUSS est attrayante, elle n'en reste pas moins hypothétique.

Néanmoins, vers la même époque, certaines observations viennent l'étayer. Des auteurs rapportent des cas d'anémie hyperchrome macrocytique, hématologiquement semblables à l'anémie pernicieuse, mais avec acidité gastrique normale, et qui s'améliorent par l'administration de « ferment autolysé » riche en vitamine B². LUCY WILLS publie des cas d'anémie macrocytique tropicale qui réagissent très

bien à la vitamine B². VAUGHAN et HUNTER en font autant chez des malades atteints de maladie coeliaque. STRAUSS et CASTLE notent aussi certains cas de Sprue avec anémie macrocytique qui sont favorablement influencés par la levure de bière.

Par contre, COHN, MINOT, ALLES et SALTER publient des résultats négatifs chez des biermériens auxquels ils ont administré quotidiennement de la levure de bière. Par ailleurs WALDEN et CLOWES rapportent une augmentation marquée du pouvoir anti-anémique de l'extrait de foie N° 343, qui contient une certaine quantité de vitamine B². Dans le même esprit, le Docteur Randolph WEST de New-York, indique que les plus purs extraits hépatiques efficaces, qu'il a été à même de produire, contenaient de la vitamine B².

Puisque la levure de bière amène des rémissions dans les cas d'anémie macrocytique à contenu gastrique apparemment normal ; puisqu'elle ne produit rien dans les cas classiques d'anémie pernicieuse achylique (DAVIDSON) ; puisque tous les matériaux rendus ainsi efficaces par l'action du suc gastrique, contiennent de la vitamine B², il est logique de supposer que la substance hémopoïétique peut être le produit de l'inter-réaction du suc gastrique humain normal et de la vitamine B². Cette interprétation éclaire d'un jour nouveau l'étiologie de certaines anémies macrocytiques dues à une carence alimentaire en facteur extrinsèque.

Mais tandis que STRAUSS et CASTLE obtiennent des résultats en administrant quotidiennement à des

Biermériens 12 grammes de levure de bière avec 150 grammes de suc gastrique normal, DIEHL et KUHNAU affirment l'inefficacité de la vitamine B² en employant à haute dose (92 grammes) une vitamine B² aussi pure que possible. Leurs travaux sont confirmés par LUCY WILLS et NAISH qui n'obtiennent aucun phénomène de régénération sanguine par l'administration à des biermériens d'un mélange de suc gastrique et de vitamine B² extraite de l'œuf. Pour WILKINSON et KLEIN, il est évident que le facteur extrinsèque et la vitamine B² sont deux facteurs tout à fait différents.

En résumé, tour à tour, ont été soulevées des théories différentes sur la nature du facteur extrinsèque. Pour les unes il s'agit d'un facteur vitaminique, pour les autres d'un facteur protéinique. En réalité dans l'état actuel de nos connaissances il est impossible d'admettre entièrement l'une ou l'autre de ces deux théories. Le problème demeure sans solution définitive.

RELATION ENTRE LES FACTEURS ANTIANEMIQES

HEPATIQUE ET GASTRIQUE

Au cours de ces différentes études nous avons perdu de vue le foie dont l'activité thérapeutique est cependant toujours aussi intense. Mais comment expliquer cette activité dès l'instant où le facteur

antianémique semble être élaboré au niveau de l'estomac.

D'après CASTLE et bien d'autres, le foie serait l'organe où se mettrait en réserve le principe antipernicieux, né de l'action du facteur intrinsèque sur certains aliments contenant le facteur extrinsèque. Cette hypothèse est basée d'une part sur le pouvoir thérapeutique du foie de sujets normaux, d'autre part sur l'absence de pouvoir antipernicieux des foies de patients morts d'anémie pernicieuse (RICHTER, IVY et KIM).

Puisque tous les foies ne renferment pas le principe actif, c'est donc qu'il ne doit pas être un des éléments constitutants du parenchyme hépatique, mais est uniquement entreposé et mis en liberté à la demande de l'hématopoïèse (SINGER). Ce rôle réservoir du foie fait déjà entrevoir l'explication pathogénique de certaines anémies au cours d'atteintes hépatiques telles que les cirrhoses.

La question qui se pose ensuite est de savoir si le principe antianémique du foie est identique à celui de l'estomac où s'il en est distinct comme le pense CASTLE.

Pour ROTH et REINMANN le foie contiendrait à l'état latent la substance antipernicieuse ou « Hémogène », et la transformation en substance active se produirait par autolyse post-mortem. En réalité la plupart des auteurs s'accordent à reconnaître la différence des deux facteurs :

a) D'une part, le facteur intrinsèque gastrique

se différencierait du facteur antipernicieux hépatique par le fait qu'il est thermolabile tandis que le second peut être chauffé plusieurs heures à 100° sans perdre de son activité.

b) D'autre part, et contrairement aux assertions de ROTH et REINMANN, CASTLE et ses collaborateurs sont récemment arrivés à cette conclusion que la réaction entre les facteurs intrinsèque et extrinsèque se produisait certainement au niveau du tube digestif, plutôt que dans les régions parentérales.

D'ailleurs WILKINSON et KLEIN, par la simple action du facteur intrinsèque (Hémopoïétine) sur du muscle de bœuf, ont été capables de réaliser la synthèse du principe actif hépatique ou d'une substance semblable, sans avoir recours au foie.

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES

CASTLE n'a jamais obtenu de succès par l'ingestion de suc gastrique seul. De ce fait négatif il conclut à l'intervention d'un facteur alimentaire.

Les expériences de MIDDLETON et STIEHM aboutissent aux mêmes constatations.

COGGESHALL administre à un même malade jusqu'à dix-neuf litres de suc gastrique de chien pendant 10 jours, sans résultat. La méthode de CASTLE n'était pas de réalisation aisée.

CASTLE remplace alors avec succès le suc gas-

trique par de la muqueuse fraîche de porc tandis que HENNIG et KEILHACK emploient de petites doses de poudre d'ancre. WILKINSON et KLEIN utilisent efficacement des poudres obtenues par précipitation alcoolique d'un suc gastrique, recueilli, suivant la méthode de BUCHNER, par expression du suc à partir d'estomac de porc haché.

Puis vient le tour des préparations hépatiques activées par le suc gastrique ou la muqueuse pylorique. Elles sont parfaitement étudiées par WALDEN et CLOWES, FOUTS et ZERFAS, FLOOD et WEST, REINMANN, Melle S. DEJUST-DEFIOL, MEYER. Elles se montrent très efficaces.

OPOTHÉRAPIE GASTRIQUE

Mais bientôt prend naissance l'opothérapie gastrique. Elle est préconisée en 1929 par SHARP, STURGIS et ISAACS qui préparent des extraits de muqueuse gastrique de porc, dont l'action thérapeutique se révèle en tous cas équivalente à celle du foie brut.

Dès 1930 de nombreux auteurs, parmi lesquels LESCKHE, BERTRAM, ALLERTON, RENSHAW, HIRTZENBERGER, ROSENOW, CONNER surtout, BROWNE et SIMPSON, DULCIN, BONDARENKO, GUTZEIT, SNAPPER et DUPREEZ, VLADOS, HENNIG, BETHEL, GOLDHAMMER et MEULENGRACHT, emploient efficacement cette méthode.

Ils sont bientôt suivis en France par ACHARD,

AUBERTIN, LAMBIN et LEMAIRE, BENHAMOU, LOEPER, LEVENT, OLMER, VERAÏN et LEUYAT, SABRAZES, CARNOT, FLANDIN, MARCHAL, AZERAD, RAVINA.

On explique la présence du principe anti-pernicieux dans ces préparations par l'action post-mortem du facteur intrinsèque sur la muqueuse gastrique jouant le rôle de facteur extrinsèque.

C'est alors que certains auteurs pensent que la voie d'introduction peut avoir quelque influence. Les premiers résultats ne semblent pas confirmer tout d'abord cette hypothèse. En effet, GEBBARDT et CARIO essayant chez un Biermerien des injections intra-musculaires de suc gastrique, pendant 18 jours, à la dose de 2 à 3 cc pro die, n'obtiennent aucun résultat.

TRAVAUX DE MORRIS

De leur côté, MORRIS, SHIFF, BURGER et SHERMANN opérant dans le même esprit, recueillent du suc gastrique sain après injection d'histamine, le neutralisent au tournesol et s'assurent de sa stérilité en constatant qu'il ne donne aucune lésion locale au lieu d'injection. Ils font ensuite quotidiennement des injections intra-musculaires de suc gastrique à un Biermerien mais n'aboutissent qu'à des résultats négligeables.

Croyant alors à l'insuffisance de la quantité injectée, ils ont l'idée de lui faire subir une concentra-

tion et pour ce, ont recours à l'évaporation par la chaleur. Le produit obtenu n'amena chez un malade atteint d'anémie pernicieuse, qu'une légère réticulocytose.

Cette réponse les encourage. Pensant que, comme CASTLE l'avait déjà montré, la chaleur peut détruire en grande partie le facteur hémopoïétique, ils concentrent le suc gastrique en le distillant dans le vide, à une température inférieure à 40°, et réalisent un produit dont une injection équivaut à 450 cc. de suc gastrique. Ils obtiennent des résultats merveilleux là où des extraits hépatiques ne donnaient que des résultats moyens. De là à acquérir la conviction que le principe hémopoïétique est bien contenu dans le suc gastrique humain normal, et qu'il faut le concentrer pour l'enrichir, il n'y a qu'un pas. MORRIS et ses collaborateurs le franchissent et démontrent même sa présence dans le suc gastrique du porc et du cheval.

L'ADDISINE

Ce principe hémopoïétique nous le savons, est détruit par l'ébullition pendant 5 minutes, par une chaleur à 40° pendant 4 jours, et est dialysable et soluble dans l'acétone.

Pour MORRIS, et contrairement à ce que pensent WILKINSON et KLEIN, ce ne serait pas un ferment car son action s'épuise vite. Il s'agirait plutôt d'une

hormone qu'il appelle l'addisine en souvenir d'ADDISON dont l'anémie pernicieuse cryptogénétique porte le nom en pays de langue anglo-saxonne. Cette Addisine serait une hormone régulatrice de l'activité médullaire à l'état normal.

Cette découverte eu de nombreux échos mais il devint difficile de donner une explication aux expériences de CASTLE dont le bien fondé avait paru jusque là incontestable.

CASTLE et d'autres auteurs, TEMPKA, FITZ-HUGH et GRESKOFF, VLADOS, objectent que les résultats obtenus par MORRIS sont dûs à l'action du facteur intrinsèque sur le muscle dans lequel se fait l'injection. Assertion à laquelle MORRIS oppose l'absence de modifications locales.

Cependant, CONNER confirme les travaux de MORRIS en 1932 et GANSSLEN traite efficacement des Biermériens par des extraits d'estomac injectables.

WILKINSON enregistre au contraire un échec mais l'attribue au fait que le pH du suc gastrique employé avait été ramené à 7,5 avant concentration.

FOUTS, HELMER, et ZERFAS, par contre obtiennent des résultats probants et affirment l'efficacité du suc gastrique concentré par la distillation dans le vide.

De leurs expériences sur la concentration et l'ultra-filtration du suc gastrique prélevé par sondage chez des sujets sains, après injection d'histamine, il ressort que :

1° L'élément actif du suc gastrique ne passe pas

au travers de l'ultra-filtre, non plus que la substance obtenue et libérée par la concentration.

2° La distillation dans le vide est la seule méthode capable de séparer la substance hématopoïétique de toutes les autres substances du suc gastrique humain.

Ce procédé permet à ETIENNE, VERAÏN et LEUYAT, d'obtenir dans l'anémie pernicieuse, des résultats remarquables qu'ils estiment supérieurs à ceux obtenus par le foie de veau.

Restait à expliquer le rôle de la concentration dans la formation de ce facteur.

FOUTS, HELMER et ZERFAS, se demandent si au cours de la concentration il ne se produirait pas une substance toxique capable d'amener une réponse réticulocytaire par irritation médullaire, ou si encore la distillation n'aurait pas pour effet d'activer l'« Hormone » gastrique de MORRIS.

A ce problème on ne pouvait donc opposer que des hypothèses.

A partir de ce moment, cependant, s'impose l'idée que la provenance gastrique du principe anti-pernicieux du foie n'est pas subordonnée à l'action du facteur intrinsèque sur les aliments (facteur extrinsèque). A l'appui de cette opinion viennent les constatations faites par GOLDHAMMER, ISAACS et STURGIS, concernant l'existence du principe antianémique dans le foie fœtal, deux mois avant la naissance, c'est-à-dire à une époque où il n'y a pas de digestion.

BENCE établit aussi qu'un extrait de foie fœtal de bœuf a un pouvoir aussi grand que l'extrait de foie adulte. Il conclut de ce fait que la réaction entre les deux facteurs n'est plus nécessaire pour la formation du principe antianémique.

Cette constatation s'ajoutant à la découverte du facteur antipernicieux de l'estomac permet à certains auteurs (GUILLAUME) de conclure que l'Hormone antianémique est déversée de deux côtés à la fois : dans l'estomac où elle se mêle aux sécrétions externes de la muqueuse gastrique, dans la circulation veineuse gastro-hépatique qui la dirige vers le foie où elle est emmagasinée.

C'est par ces conclusions qu'on arrive à considérer l'estomac comme une glande double comportant : une sécrétion exocrine participant aux phénomènes de la digestion, et une sécrétion endocrine dont l'absence suspend le contrôle hormonal physiologique de la moelle osseuse et en dérègle l'activité pour l'orienter vers les processus de type fœtal.

Aucune preuve concluante n'est cependant fournie à l'appui de cette interprétation et WINTROBE n'a pu mettre en évidence aucun pouvoir antianémique dans l'extrait de foie fœtal.

THÉORIE DE GREENSPOON

ROLE INHIBITEUR DE LA PEPSINE

C'est en 1936 seulement que GREENSPOON four-

nit une explication de la genèse du principe antipernicieux dans l'estomac, sans recourir à l'hypothèse d'un facteur extrinsèque. Cet auteur, frappé par certains échecs de la gastrothérapie surtout par voie buccale est amené à soupçonner une action inhibitrice de la pepsine.

Il compare l'action de préparations diverses sur l'état sanguin de malades atteints d'anémie pernicieuse, et constate par exemple que la « Ventriculine » (extrait de muqueuse gastrique) donnée à la dose de 40 grammes, agit de façon constante sur le taux des réticulocytes. Par contre, si cette substance est laissée en contact pendant plusieurs heures, à 38°, avec 10 centigrammes de pepsine, et de l'acide chlorhydrique, elle perd entièrement la propriété de provoquer une crise réticulocytaire, même si elle est administrée de façon prolongée pendant 10 jours par exemple.

Ayant préparé une muqueuse gastrique d'où toute pepsine est extraite, il répète les mêmes expériences et obtient des résultats positifs. Par une contre épreuve il démontre ensuite la suppression de toute réponse réticulocytaire quand on ajoute de la pepsine.

Il en conclut que la pepsine est un antagoniste du principe antipernicieux, qu'elle peut être éliminée d'une muqueuse gastrique normale sans en détruire le principe hémopoïétique ; qu'elle le détruit au contraire par incubation à l'étuve à 40°, pendant 48 heures en milieu acide. La pepsine atteint en effet son maximum d'activité à 40°. CASTLE nous le

savons, a soutenu que le facteur intrinsèque était détruit par une chaleur de 40° pendant 48 heures seulement.

Poursuivant ses travaux GREENSPOON neutralise le suc gastrique de sujets normaux en leur administrant du carbonate de chaux. Il recueille ce suc gastrique par sondage et le maintient à 0°.

Par cette technique il supprime l'action de la pepsine.

Il fait absorber le suc gastrique ainsi préparé à des Biermeriens. Il constate que son pouvoir antipernicieux se manifeste très nettement sans qu'il soit nécessaire d'adjoindre un apport alimentaire.

Ainsi, le facteur intrinsèque aurait par lui-même un pouvoir antipernicieux, bien qu'on ne puisse l'identifier au principe antipernicieux du foie, dont il diffère en particulier, par sa thermolabilité plus grande.

A la lumière de ces constatations, GREENSPOON explique les expériences de CASTLE par l'antagonisme de la pepsine et du facteur intrinsèque :

L'adjonction de viande de bœuf au suc gastrique est nécessaire pour absorber la pepsine. Nous savons en effet que la pepsine se fixe sur la viande en milieu neutre. Les essais thérapeutiques exposés plus haut s'expliquent eux aussi, par le même antagonisme.

Enfin, à l'appui de cette interprétation, GREENSPOON fournit une dernière preuve : il prépare des extraits de suc gastrique buvables et injectables qui

se montrent très actifs en thérapeutique. Il supprime l'action de la pepsine en la précipitant par l'acétone à 0°, puis concentre le tout à 37° dans le vide (de façon à ne pas détruire le facteur antipernicieux thermolabile), le purifie par traitement à l'alcool, et le concentre à nouveau. Grâce à cette concentration on peut administrer en une seule injection, l'équivalent de 540 cc. de suc gastrique, sans craindre de réactions, locale ou générale, indésirables.

Les résultats de GREENSPOON sont vérifiés en partie par UNGLEY et MOFFETT. Ces auteurs préparent un extrait de muqueuse fondique à pH 8, c'est-à-dire dans des conditions qui permettent de conserver le pepsinogène. Ils constatent que cet extrait administré avec un facteur extrinsèque est inefficace. Avec de la muqueuse pylorique, au contraire, dans les mêmes conditions, ils voient apparaître une réticulocytose marquée. Ils confirment ainsi comme nous le verrons les découvertes de MEULENGRACHT. En présence de ces effets différents sur l'hématopoïèse ils concluent que la pepsine et le facteur antianémique sont desassociés physiologiquement et anatomiquement.

Si les découvertes de GREENSPOON et UNGLEY sur le rôle de la pepsine concordent, leurs conclusions concernant le facteur extrinsèque semblent être tout à fait différentes. Nous avons vu GREENSPOON soutenir que l'adjonction de viande de bœuf servait à absorber la pepsine. UNGLEY, réalisant des extraits de muqueuse pylorique débarassés de leur pepsine, les administra per os, et n'enregistra aucune réponse,

sauf à leur associer une source de facteur extrinsèque, une levure autolysée par exemple. Ainsi, le facteur extrinsèque ne servait pas à neutraliser la pepsine puisqu'il n'y en avait pas.

FITZ-HUGH et GRESKOFF eux aussi reconnaissent avec GREENSPOON la destruction de la « ventriculine » par la digestion peptique. Mais ils doutent du bien fondé de l'hypothèse qui soutient l'inutilité du facteur extrinsèque de CASTLE. Essayant de vérifier les expériences de GREENSPOON, ils n'obtiennent aucun résultat.

De leur côté CASTLE et HALE HAM, répétant les travaux de GREENSPOON, ne constatent aucune régénération et concluent comme dans leurs travaux initiaux à la nécessité de la présence simultanée des deux facteurs.

LA REACTION RETICULOCYTAIRE DU RAT (R.R.R.)

Indépendamment des interprétations diverses et souvent hypothétiques des faits, le rôle de l'estomac dans la pathogénie du tableau sanguin de l'anémie pernicieuse, et le pouvoir thérapeutique des extraits gastriques restent des faits acquis et indiscutables.

Il nous est facile de mesurer le taux de l'acidité gastrique grâce à l'épreuve à l'histamine, mais il n'en est pas de même pour le pouvoir antipernicieux du suc gastrique, et les méthodes à notre disposi-

tion pour une pareille détermination ne sont guère d'un emploi courant.

CARIO et GEBHART ont démontré qu'une injection de suc gastrique provoque chez le rat une réaction réticulocytaire.

KARL SINGER en 1933 soupçonne le rôle du facteur intrinsèque. Il refait ces expériences ; il établit en outre que le suc de patients atteints d'anémie pernicieuse injecté au rat n'a aucune action sur le taux des réticulocytes.

Il fixe alors les conditions de sa réaction réticulocytaire du rat (Ratten Retikulocyten Réaktion) pour tenter d'en faire un test d'application courante.

FLEISCHACKER et SCHLESINGER, puis HITZENBERGER et PASCHKIS publient des résultats semblables.

JEQUIER reprenant en 1935 les travaux de SINGER arrive aux mêmes conclusions et démontre en outre que le suc gastrique de patients atteints de chlorose, d'ictère hémolytique, d'anémie secondaire, d'achylie etc... déclenche toujours une crise réticulocytaire nette.

Une telle réaction peut paraître simple. Elle est cependant extrêmement délicate et longue. Elle présente en outre un désavantage : les résultats positifs qu'elle donne ne sont pas spécifiques de l'action du principe antipernicieux. En effet, tous autres excitants de la moelle osseuse, certains acides aminés tels que l'histidine ou le tryptophane par exemple (FONTES et THIVOLLE) sont capables de la provoquer.

Mais si une réaction positive n'indique rien de plus que la présence d'un facteur antianémique quelconque, peut être sans pouvoir antipernicieux, une réaction négative permet au contraire de conclure à l'absence de principe antipernicieux dans le suc gastrique.

Pour SINGER, la R.R.R. n'est jamais en défaut. Les cas où la formule sanguine est celle de la maladie de BIERMER et où le principe gastrique persiste dans l'estomac, sont probablement des anémies secondaires. Les observations de HITZENBERGER et ZDANSKY parmi tant d'autres en fournissent des exemples typiques.

LA DECOUVERTE DE L'ACHLORHYDRIE DANS L'ANEMIE HYPOCHROME

Nous avons vu les interprétations multiples et souvent hypothétiques qu'a amené la découverte de l'achylie dans la maladie de BIERMER.

Or, nous savons qu'il est également fréquent de trouver une absence ou une diminution très notable des trois grands facteurs qui entrent dans la constitution du suc gastrique au cours de l'Anémie Hypochrome Essentielle. Fallait-il incriminer dans son mécanisme pathogénique les mêmes facteurs que dans l'Anémie de BIERMER ? C'est à cela qu'ont voulu répondre les nombreux travaux qui se sont échelonnés depuis près de 38 ans.

A cette époque déjà, HAYEM dans ses leçons cliniques sur le sang, isole du cadre des Chloroses, la Chlorose dyspeptique ou tardive, où les signes digestifs associés à un déficit de l'Hémoglobine, attirent l'attention. Puis elle est décrite à l'étranger sous le nom de Chloranémie Achylique de KAZNELSON, d'Anémie Hypochromique Simple de KNUD FABER, d'Anémie Microcytique de WITTS, d'Anémie hypochrome Achylique (DEBENEDETTI et CURRADO, ALLODI, PENATI et QUAGLIA). METTIER, KELLOG et RINGHART décrivent une Anémie Idiopathique Hypochrome Chronique en rapport étiologique avec l'anachlorhydrie, etc... Presque tous les Auteurs comme on le voit entendaient exprimer les deux signes les plus importants de cette forme : l'anémie hypochrome et l'achylie.

Dans la règle, si l'on excepte les formes de passage, les caractères hématologiques de l'anémie hypochrome achylique sont à l'opposé de ceux de l'anémie pernicieuse : A la mégagloblastose et à l'hyperchromie de la maladie de BIERMER s'opposent en effet la microcytose et l'hypochromie. D'ailleurs dans sa thèse consacrée à l'étude de cette question L. CHAUDRE fait bien ressortir que l'abaissement de la valeur globulaire, la microcytose et l'achylie, comptent parmi les signes les plus caractéristiques.

L'atteinte du tube digestif et en particulier les altérations du chimisme stomacal dans la chlorose ont été affirmées en 1891, par HAYEM. Sur 72 cas de chlorose cet auteur n'en trouve que 2 dans lesquels

le chimisme gastrique est normal. Ces altérations ont été précisées depuis, par tous les auteurs.

EINHORN le premier, en 1903, bientôt suivi par DA COSTA en 1905, dénonce l'achylie.

En 1909, KNUD FABER relate les mêmes faits, et il ne fait aucun doute que c'est lui qui le premier a mis en évidence une forme d'anémie avec valeur globulaire basse accompagnée d'achylie. Dès 1913, il communique 37 cas de cette anémie, parfois grave mais non mortelle, chronique, montrant une prédilection marquée pour le sexe féminin, et peu influencée par le traitement de cette époque.

Depuis, il y a bien eu quelques auteurs (RIEGEL, GRUNE, SCHATZELL), pour admettre que l'hyperchlorhydrie est la règle dans la chlorose, mais ces faits n'ont pas été contrôlés, et alors qu'ARNETH conclut à la grande fréquence de l'hypochlorhydrie dans l'anémie hypochrome, l'achylie est signalée par VAN LEEWEN, WAUGH et ALTSSCHULER, DAMESHEK, MAC CANN et DYE, WITTS qui rapporte de nombreux cas, DAVIES, HURST, HADEN, METTIER, KELLOG et RINGHART, MEULENGRACHT, BORGBJAERG et LOTTRUP.

Cependant, comme le font remarquer KAZNELSON REINMANN et WEINER, cette anémie hypochrome achylique ne trouvait pas de place dans la nosologie classique et il y a très peu de temps qu'elle réclame une plus grande attention (DEBENEDETTI et CURRADO). D'après ces derniers auteurs, il ressort de l'étude symptomatique de cette anémie, que le caractère

clinique le plus typique est constitué sans aucun doute par Achylie. Il s'agit le plus souvent d'une absence d'Acide Chlorhydrique, dans certains cas d'une simple hypochlorhydrie.

KAZNELSON et ses collaborateurs ont rencontré l'achylie même dans les périodes de rémission si bien que l'on peut admettre qu'elle est permanente comme dans l'Anémie Pernicieuse. P. CHEVALLIER a fait les mêmes constatations.

Il convenait donc comme le dit DEBENEDETTI de reprendre les recherches sur le suc gastrique dans ces anémies et d'asseoir sur la base de statistiques importantes, la fréquence avec laquelle on retrouve l'achylie dans ces cas.

COMPARAISON DES ANÉMIES PERNICIEUSE ET HYPOCHROME

Un rapprochement était à faire entre l'Anémie Pernicieuse et l'Anémie Hypochrome. Elles présentent toutes deux en effet, une communauté de symptômes importante : des troubles digestifs, une achylie, des altérations du tractus digestif telles que les lésions au niveau de la langue. Si la glossite de HUNTER vraie est en effet l'apanage de la maladie de BIERMER, CHEVALLIER attire l'attention sur la fréquence d'une glossite antérieure rasée au cours des anémies hypochromes. En outre, la parenté paraît démontrée par l'existence dans une même fa-

mille de cas d'Anémie Pernicieuse et d'Anémie Hypochrome (SCHULTEN). Et cependant, malgré cette similitude les différentes thérapeutiques anti-Biermériennes n'améliorent pas les anémies hypochromes.

LE FACTEUR INTRINSÈQUE DANS L'ANÉMIE

HYPOCHROME

Ce fait frappe Karl SINGER qui s'attache à lui trouver une solution. Ayant à sa disposition 2 femmes, la première atteinte de chloranémie achylique typique, la seconde d'Anémie Pernicieuse cryptogénétique évidente, il fait subir à la seconde un traitement suivant la méthode de CASTLE : il lui fait ingérer journellement 250 grammes de viande crue pulpée, soumise pendant 1 heure et à 37° à l'action de 80 à 100 cc. de suc gastrique recueillis après histamine chez la première malade. Et, sous l'influence de ce traitement il voit apparaître chez la Biermérienne une pluie réticulocytaire et voit monter l'hémoglobine ainsi que le nombre des globules rouges.

Les mêmes constatations sont faites par CASTLE, HEATH et STRAUSS, CORELLI.

Cette observation très démonstrative de SINGER prouve que le principe intrinsèque de CASTLE est présent dans la sécrétion gastrique des chloranémiques, et c'est là la différence fondamentale qui dis-

tingue l'achylie des anémies hypochromes de celle des Anémies Pernicieuses.

MORRIS et ses collaborateurs, au cours des travaux qu'ils ont faits sur le facteur intrinsèque et que nous avons longuement relatés déjà, confirment également la présence du facteur intrinsèque dans le suc gastrique des malades atteints d'anémie hypochrome.

Cette recherche permet donc d'opposer l'Anémie hypochrome à l'Anémie de BIERMER et cette opposition se retrouve sur le plan thérapeutique.

BEEBE et WINTROBE reconnaissent dans les anémies hypochromes idiopathiques que l'administration de viande de bœuf prédigérée par le suc gastrique normal n'est suivie d'aucune amélioration. L'hypothèse de CASTLE ne s'applique donc qu'aux Anémies Pernicieuses. En effet, les anémies hypochromes sont favorablement influencées par la thérapeutique martiale (FABER et GRAM) qui entraîne une très rapide reconstitution hématique immédiate se manifestant par une augmentation des réticulocytes, de l'hémoglobine et des érythrocytes.

THÉORIES PATHOGÉNIQUES

La question se posait alors de connaître le rôle joué par les altérations gastriques dans les troubles du métabolisme du fer et aussi dans la genèse de l'Anémie Hypochrome.

La solution ne s'avérait pas facile.

Il devenait évident que plusieurs des cas décrits par les différents auteurs avaient une étiologie trop variée pour qu'on puisse parler invariablement d'affection cryptogénétique. D'autre part, un lien commun les unissait et c'était l'achylie (DEBENEDETTI).

On connaissait l'action tonique du fer en médecine interne et son action hématique : son action sur les organes sangui-formateurs pouvait simplement s'expliquer comme étant celle d'une matière première nécessaire à la fabrication de l'hémoglobine. L'excès du fer s'était révélé toujours sans influence sur l'hématopoïèse d'un sujet sain, de la même façon que l'oxygène ou l'arsenic. C'est pourquoi DEBENEDETTI et CURRADO affirmaient que le fer était un aliment et non un stimulant des organes sangui-formateurs.

Parallèlement à ce que l'on avait envisagé au début dans l'Anémie pernicieuse, les Auteurs voulurent invoquer la prolifération bactérienne qui se produit habituellement (HADEN) dans le tractus intestinal supérieur, en l'absence d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac. Ils expliquèrent ainsi un trouble dans l'évolution de la digestion. D'autres essayèrent d'expliquer l'Anémie par la production de substances toxiques pour la moelle osseuse.

Mais contrairement à cette hypothèse, KAZNELSON REINMANN, et WEINER, ne trouvèrent jamais dans le duodénum de malades atteints d'Anémie hypochrome, qu'une flore légère, composée la plupart

du temps d'entérocoques et de Coli anhémo-lytiques. D'autre part, HADLER, SINEK et REINMANN ayant tenté une thérapeutique bactéricide n'obtinrent aucun résultat.

CARENCE MARTIALE ET ACHLORHYDRIE

Cependant, l'idée avait déjà germé d'une déficience par mauvaise absorption du fer.

WITTS faisait remarquer qu'en dehors des conditions physiologiques qui augmentaient les besoins en fer de l'organisme, il en était de pathologiques qui entraînaient une altération de son absorption et donnaient naissance à une « déficience conditionnée » (Conditionned deficiency des Anglais). Il devait y avoir quelques difficultés dans l'assimilation ou l'absorption du fer, de telle sorte que la quantité de fer ingérée avec un régime normal n'était plus suffisante pour les besoins du corps. Parmi ces conditions, la plus importante à son avis était l'achlorhydrie qu'avec HARTFALL il avait fréquemment trouvée dans un grand nombre de cas d'anémie hypochrome idiopathique.

Il précisait en outre, qu'une alimentation riche en fer avait peu d'effet sur l'anémie achlorhydrique simple, et que son action était rendue plus efficace si l'on faisait agir sur ces aliments de l'acide chlorhydrique et de la pepsine. Il en concluait que l'achylie entravait fortement l'assimilation du fer.

Ainsi l'estomac d'un malade atteint d'anémie hypochrome, devenait incapable d'assurer les transformations nécessaires au passage dans l'organisme, des facteurs alimentaires.

METTIER et MINOT venaient appuyer cette hypothèse en montrant que le fer était absorbé par le tractus gastro-intestinal beaucoup plus rapidement en milieu acide qu'en milieu alcalin.

Pour FONTES et THIVOLLE l'absence d'acide chlorhydrique gastrique déterminait par défaut d'ionisation du fer une absence d'action hématologique.

Ainsi l'achlorhydrie était considérée comme un obstacle à l'absorption du fer, et l'anémie était due à une carence martiale longtemps prolongée et qui selon d'autres Auteurs, s'expliquerait par un apport alimentaire insuffisant.

Mais REINMANN, FRISTCH et KOHN ont démontré que le fer était résorbé même quand l'acide chlorhydrique manquait et d'autre part cela était prouvé par la merveilleuse action de la thérapeutique martiale dans cette anémie.

Fait plus important encore dans le syndrome de FABER : la guérison ne pouvait avoir lieu que par l'ingestion à haute dose, de fer inorganique, alors qu'une alimentation riche en fer organique ou l'administration sous forme thérapeutique n'avaient aucune action bien remarquable dans les anémies, même hypochromes.

Pour GUILLAUME, le mécanisme de production de l'anémie hypochrome achylique et plus encore de

l'ensemble des anémies digestives, dépasserait de beaucoup en complexité, la proposition trop élémentaire d'une action chlorhydrique portant sur l'absorption du fer. Tous les cas d'achlorhydrie ne s'accompagneraient pas inévitablement d'une réduction du taux de l'hémoglobine.

Réalisant cependant des travaux sur l'équilibre du fer dans l'organisme humain, FOWLER et ADELAIDE BARER, ont essayé de mettre la question au point et d'établir une étiologie de l'anémie hypochrome idiopathique.

Ils se sont appuyés sur la similitude existant entre cette anémie, qui est l'apanage presque exclusif de la femme d'âge moyen et s'associe habituellement à une déficience de la sécrétion gastrique, et l'anémie de l'hémorragie chronique.

Ils n'ont noté cependant aucune histoire d'hémorragie excessive, pas plus qu'ils n'ont jamais trouvé de régime suffisamment pauvre en fer pour expliquer la production de l'anémie. A leur avis pourtant il était apparent que même un flot menstruel supposé normal pouvait constituer un sérieux drainage du fer emmagasiné dans le corps et indubitablement pouvait entraîner, à la faveur d'une autre anomalie, l'apparition d'une anémie.

En dehors d'une mauvaise absorption du fer, l'idée d'un trouble dans le métabolisme de ce produit avait été suggérée. On faisait de ce trouble métabolique le facteur responsable de l'anémie. Les auteurs se sont attachés à démontrer le mal fondé

de pareilles suppositions. Ils ont prouvé, en effet, qu'il n'y avait aucune différence essentielle entre la quantité de fer retenue par les malades ayant reçu une même dose de citrate de fer ammoniacal et atteints soit d'anémie hypochrome idiopathique, soit d'anémie chronique hémorragique.

Ils ont établi par contre, que même avec une prise quotidienne normale de fer alimentaire, l'achlorhydrie dans le suc gastrique amenait une diminution de l'absorption de ce métal nécessaire à l'élaboration de l'hémoglobine. Ils sont arrivés ainsi à cette conclusion que l'anémie idiopathique hypochrome était essentiellement due à une perte chronique de sang, par des menstrues normales ou excessives, chez une malade qui présente une absorption déficiente de fer relevant d'une achlorhydrie gastrique.

Ils ont rapproché de cette forme, l'anémie hypochrome de la grossesse, dans laquelle les demandes fœtales diminuent les réserves maternelles en fer et dont plusieurs cas se seraient accompagnés d'achlorhydrie (STRAUSS, WINTROBE).

A l'appui de cette interprétation les auteurs ont proposé pour les anémies hypochromes idiopathiques, le terme d'Anémie achlorhydrique simple qui s'appliquerait non seulement à tous les cas considérés actuellement comme idiopathiques, mais encore aux autres anémies hypochromes s'accompagnant d'une hémorragie chronique quelconque, et dans lesquelles un tubage gastrique révélerait une déficience nette de la sécrétion gastrique.

ROLE DE L'ACHLORHYDRIE DANS LA MALADIE

DE BIERMER

Au cours de l'étude de l'anémie hypochrome nous avons perdu de vue, l'importance de l'achlorhydrerie dans la maladie de BIERMER.

Le rôle de l'estomac dans cette affection est bien établi par les expériences de CASTLE sur le facteur Intrinsèque. Mais l'achlorhydrerie pour cet auteur ne semble jouer qu'un rôle accessoire et ne doit être considérée que comme un indice du manque de quelque substance provenant de l'estomac et nécessaire à la formation du sang (HADEN).

Pour CASTLE l'indépendance de l'achylie et du facteur intrinsèque ne fait aucun doute. Cependant certains auteurs ont admis une relation entre l'acidité chlorhydrique gastrique et le sang.

LERMANN, PIERCE et BROGAN en 1952 trouvent que le nombre des hématies et la valeur de l'hémoglobine sont directement proportionnels, au taux de l'acide chlorhydrique gastrique.

Plus récemment en 1936, APPERLY affirme qu'il y a une parenté directe entre le nombre des globules rouges et l'acidité gastrique.

D'ailleurs le professeur FIESSINGER et d'autres auteurs soutiennent depuis longtemps qu'à côté de la carence en charpente globulaire, au cours de l'anémie pernicieuse, il existe une carence hémoglobinique ; il est bien certain qu'au cours des

recherches nombreuses qui se sont multipliées depuis les travaux de CASTLE, on a beaucoup trop négligé l'importance des ferments gastriques dans l'assimilation des différents facteurs apportés par l'alimentation. C'est probablement ici qu'il faut rechercher le rôle de l'achylie. On sait en effet l'importance du fer, du cuivre et des vitamines. L'achylie entraverait fortement leur assimilation comme elle semble le faire dans l'anémie hypochrome et rendrait ainsi un estomac de Biermérien incapable de réaliser les transformations nécessaires au passage dans l'organisme de quantité de facteurs contenus dans l'alimentation (in thèse Ch. MARX).

A l'appui de ces dires vient l'avis de HURST. Cet auteur admet la présence dans le suc gastrique d'un facteur nécessaire à la formation des globules rouges, « l'hémopoiétine », mais il suggère que ce facteur ne doit pas être seul en jeu dans les phénomènes de régénération globulaire, et il reconnaît à l'acidité du suc gastrique un rôle antiseptique et surtout un rôle capital dans l'assimilation du fer en particulier.

C'est ainsi que s'expliquerait d'ailleurs l'apparition d'une anémie hypochrome au cours du traitement d'une anémie pernicieuse par le foie de veau. On sait en effet que la maladie de BIERMER (HOFF) se distingue de la chloranémie achylique et des anémies secondaires non seulement par le contenu élevé en fer des érythrocytes, mais encore par l'hémosidérose des organes, conséquence manifeste du processus hémolytique. Sous l'effet d'un traitement judicieux amenant une rapide augmentation du nom-

bre des érythrocytes, ces dépôts de fer sont utilisés. A un certain moment, cette réserve de fer ne suffit plus à assurer une charge normale aux corps cellulaires nouvellement formés.

C'est par le même processus que se développe l'anémie hypochrome essentielle.

SUBSTRATUM ANATOMIQUE : L'ATROPHIE GASTRIQUE

Ces constatations n'expliquent cependant pas l'origine de l'achylie. On sait aujourd'hui, comme l'ont bien montré CHEVALLIER et MOUTIER par leurs gastrophotographies, qu'elle constitue un signe sensible de l'atteinte de la muqueuse gastrique caractérisée par une atrophie.

Déjà Auguste FLINT en 1863 et FENWICK en 1870 décrivent une inflammation chronique avec atrophie de la muqueuse gastrique chez des malades ayant succombé d'anémie pernicieuse. En 1876 QUINCKE signale au cours de l'anémie dite pernicieuse, des altérations de la muqueuse gastrique, constituées par une gastrite atrophique diffuse avec disparition des cellules bordantes. Un peu plus tard HAYEM signale la disparition des plis de la muqueuse gastrique.

Actuellement CHEVALLIER et MOUTIER décrivent 2 aspects opposés d'altérations gastriques :

Dans un premier type, l'atrophie est disposée en

plaques assez grandes, au niveau desquelles la paroi, blanche et nacrée, paraît très amincie. Cette disposition en aires serait assez rare et se rencontrerait surtout chez les malades atteints d'anémie pernicieuse.

Dans un deuxième type plus fréquent et habituel dans l'anémie hypochrome, ils décrivent une atrophie diffuse plus ou moins marquée.

Cliniquement cette atrophie va de pair avec l'achlorhydrie (HURST et KNUD FABER).

Récemment cependant CHEVALLIER et MOUTIER constatent que, tout au moins au début, certaines formes d'anémie pernicieuse ne s'accompagnent pas d'atrophie gastrique. Ceci laisserait à penser que les altérations de la muqueuse gastrique ne sont pas contemporaines des premiers stades de l'anémie hyperchrome. Il faudrait alors pour permettre à la gastrite atrophique de se constituer, que l'anémie évolue depuis un certain temps (BOULIN, MOUTIER, LEHMANN). Elle pourrait même n'apparaître qu'au moment des rechutes. C'est là le point de vue adopté par de nombreux auteurs, en particulier par JONES, BENEDICT et HAMPTON. Cela ne cadre évidemment pas avec la théorie qui veut que l'achlorhydrie précédant l'apparition de l'anémie soit due à une atrophie de la muqueuse gastrique. Cette lésion en effet entraînerait fréquemment une diminution de la sécrétion des ferments gastriques, réalisant une achylie et surtout une suppression plus ou moins complète de la production du facteur intrinsèque de CASTLE.

Aucune des recherches faites sur le principe hémopoïétique, sur l'achlorhydrie, n'a permis de savoir la raison de cette atrophie gastrique, première lésion en date apparemment (EINHORN, HOFF). Tout au plus émet-on actuellement sur son origine l'hypothèse d'un caractère familial, héréditaire dans certains cas (GANSSLEN, HOFF, MARTIUS et SCHAUMANN). L'achylie semble exister en effet plus fréquemment dans les familles de malades atteints surtout d'anémie pernicieuse. Nombreux sont les auteurs (DAVIDSON en 1929, CONNER en 1930, IVY, MORGAN et FARREL en 1931 puis HURST en 1932 etc) qui ont fait de semblables constatations.

Quoi qu'il en soit et comme le fait remarquer GORSE dans sa thèse, si la gastroscopie ne peut tout permettre ni tout promettre, elle apporte dans la majorité des cas des renseignements d'un intérêt incalculable aussi bien du point de vue diagnostique que pronostique. Les images endoscopiques d'atrophie sont en effet susceptibles de regresser sous l'influence du traitement spécifique de l'anémie, parallèlement à la repapillation de la langue (LEHMANN). CHEVALLIER et MOUTIER signalent que l'achlorhydrie reste néanmoins totale.

LES ANÉMIES AGASTRIQUES

De ces travaux on peut retirer une certitude : c'est la participation de l'estomac à l'hématopoïèse.

Devant le tableau hématologique réalisé par

l'atrophie gastrique il est naturel de se poser une question : quelles sont les conséquences sur la formule sanguine de la suppression totale ou partielle de l'estomac. Il est logique de recourir à son extirpation pour étudier expérimentalement le retentissement possible des troubles du fonctionnement gastrique sur l'état du sang.

Les travaux de CASTLE montrant l'absence de facteur intrinsèque dans le suc gastrique de Biermériers et sa présence dans celui des malades atteints d'anémie hypochrome, peuvent faire croire que la gastrectomie entraînerait par suppression de la sécrétion du facteur intrinsèque, une anémie pernicieuse.

Il n'en est pas ainsi : la gastrectomie ne donne pas fatalement naissance à une anémie pernicieuse et le plus souvent entraîne une anémie hypochrome, souvent même une anémie isochrome légère (LOTTRUP et ROHOLM). Aussi certains auteurs (RODINO et GARCIA) se demandent-ils si les anémies discrètes ne sont pas en rapport avec les restrictions alimentaires.

Depuis la description par DEGANELLA, de cette affection (anémie post-opératoire) elle a été fréquemment observée et MORAWITZ propose le terme d'anémie agastrique.

Pour lui, deux cas sont à considérer :

Les gastrectomies totales.

Les gastrectomies partielles.

Les gastrectomies totales :

En 1930, MORAWITZ rapporte 3 cas de gastrectomies totales suivies l'une d'anémie de BIERMER, l'autre d'anémie aplastique, la troisième enfin d'anémie hypochrome.

CASTLE relève de son côté trois cas d'anémie pernicieuse sur dix gastrectomisés.

Dans de récentes statistiques, FASIANI et CHIATELLINO posent le diagnostic d'anémie perniciosiforme chez 29 survivants sur 115 gastrectomisés. Ils appuient ainsi les conclusions de CASTLE. Mais 6 seulement de leurs observations concernent des anémies pernicieuses certaines.

UNGLEY rapporte le cas d'une femme chez laquelle une gastrectomie pour cancer détermine l'apparition d'une anémie pernicieuse.

Parmi ces faits un certain nombre prêtent à discussion : les résections étendues étaient habituellement faites pour cancer gastrique et l'anémie consécutive peut être attribuée à une métastase mécon nue.

Aussi plus intéressantes sont les observations d'anémies pernicieuses survenues après résection pour ulcus. MERKLEN en cite deux cas (DENNIG et BREINTENBACH) survenus tardivement (9 et 6 ans) après l'opération.

Des expériences pratiquées chez des animaux donnent des résultats différents.

Chez des chiens IVY, MORGAN et FARRELL (1931)

puis ARON et BAUER (1933), GUTZEIT et bien d'autres VLADOS, BAGDASAROW, DULCIN et BONDARENKO, PETRI, OHLSEN et BOGGILD en 1935, enfin DUCUING, MILETZKI et SOULA. KELLÖG, METTIER et PURVIANCE en 1936, ne voient apparaître après gastrectomie totale, qu'une anémie hypochrome microcytaire cédant le plus souvent au fer. Et cela se présente si fréquemment, qu'il est impossible d'admettre qu'il s'agit là d'un évènement accidentel.

BENCE expérimente chez le porc et enregistre les mêmes constatations mais remarque en outre que dans une deuxième ou troisième phase, l'anémie de ces porcs gastrectomisés devient progressivement hyperchrome et mégaloblastique, prenant l'aspect de la maladie de BIERMER.

En somme si chez l'homme, la gastrectomie totale semble engendrer de préférence une anémie pernicieuse, chez l'animal, elle est plutôt suivie d'une anémie hypochrome microcytaire. Cette dernière semble liée à un défaut d'absorption du fer comme l'ont confirmé FONTES et ses collaborateurs, qui retrouvent le fer dans les selles, après les travaux de METTIER et MINOT, de HEATH, STRAUSS et CASTLE.

Après gastrectomie, l'absence de sécrétion chlorhydrique est seule à incriminer et il n'est pas possible d'établir une action de l'estomac dans la production de ces hypoglobulies. Le doute persiste cependant en raison de la fréquence de l'anémie pernicieuse chez l'homme gastrectomisé et de la reproduction par BENCE, d'une anémie pernicieuse chez le porc après gastrectomie. Cet auteur montre en

outre que le foie de porc prélevé quelque temps après la gastrectomie a perdu toute action antipernicieuse.

Gastrectomies partielles et gastro-entérostomies.

Si des cas d'anémie pernicieuse ont été observés après gastrectomies totales, de nombreux cas d'anémie hypochrome ont été rapportés, qui semblent bien être consécutifs à une gastrectomie partielle ou à une gastro-entérostomie. De l'avis quasi-unanime, l'anémie hypochrome est tardive, survenant 5 à 7 ans après l'intervention, alors que l'anémie pernicieuse semble se produire dans l'année qui suit une gastrectomie totale.

D'après les statistiques combinées de MEULEN GRACHT, WITTS, DAVIES, SCHULTEN, MORLEY et ROBERTS, GORDON TAYLOR, RIEDER, HARTFALL, DE-DICHEN, FASIANI et CHIATTELLINO, puis MERKLEN, ISRAEL et FRÆHLICH, elle surviendrait dans environ un tiers de cas de résection gastrique partielle ou de gastro-entérostomie. Elle serait plus fréquente chez la femme, mais dans une proportion moins élevée qu'après une gastrectomie totale. Le plus souvent latente, avec tendance à la microcytose dans 10 % des cas, elle réagirait habituellement mal au foie, mais serait curable par la médication martiale.

D'un autre côté, HOLST LARSEN mesurant le taux de l'hémoglobine chez des sujets opérés de l'estomac plusieurs années auparavant, constate un abaissement de ce taux plus prononcé après gastrectomie qu'après gastro-entérostomie.

Cependant quelques auteurs publient des cas d'anémie pernicieuse après gastrectomie partielle. HURST et GRANVILLE virent apparaître, après une gastro-entérostomie, une anémie de Biermer que le foie améliora. ROWLANDS et SIMPSON signalent deux cas d'anémie pernicieuse, postérieurs à une gastrectomie partielle.

Il n'en est pas de même quand il s'agit d'une gastro-jéjunostomie, ou une gastrectomie partielle. Les partisans de l'origine gastrique de ces anémies pernicieuses apparues après résection partielle de l'estomac, émettent sous toutes réserves, différentes hypothèses :

a) Une première possibilité étiologique est fournie par le développement d'une gastrite post-opératoire étendue à tout l'organe, condition qu'on suppose être une séquelle peu fréquente de la gastro-jéjunostomie et de la gastrectomie partielle (KALK).

b) Dans une deuxième hypothèse est suggérée l'idée d'une atteinte digestive entraînant un défaut d'absorption, soit par une évacuation rapide de l'estomac, soit par l'apparition d'une diarrhée chronique post-opératoire, le mécanisme producteur de l'anémie, dans ce cas, ressemblant probablement à celui de la stéatorrhée idiopathique.

c) La troisième hypothèse s'appuie sur le fait établi par CASTLE, à savoir que l'inter-réaction du suc gastrique et du muscle de bœuf peut avoir lieu en milieu neutre ou acide. Les auteurs se demandent si

cette réaction n'est pas retardée dans une solution gastrique rendue alcaline, après gastro-jéjunostomie, par régurgitation du contenu duodénal. Cela constituerait une explication possible du mécanisme de production de l'anémie pernicieuse.

d) Enfin certains auteurs (MORAWITZ) soulèvent l'idée d'une prédisposition constitutionnelle qui expliquerait ainsi que certains sujets fassent une anémie de Biermer, d'autres une anémie hypochrome.

Aucune de ces hypothèses n'est confirmée actuellement. D'autre part, la différence de structure histologique des diverses portions de l'estomac permet de supposer que le principe antipernicieux est sécrété par un groupe électif de cellules ou de glandes.

Les résultats obtenus par les résections partielles n'ont permis de tirer aucune conclusion sur la pathogénie des anémies. Il n'en est pas de même des travaux de MEULENGRACHT et SCHIODT.

TRAVAUX DE MEULENGRACHT

En 1934, MEULENGRACHT et SCHIODT préparent des extraits de divers segments gastriques. Ils constatent que seules les préparations de substances gastriques provenant de la région pylorique, chez le porc, sont actives, alors que celles provenant de la région fondique, sont inactives. Il existerait aussi une activité antianémique du cardia, mais elle serait plus faible, en raison du moins grand nombre

de glandes à ce niveau. A l'opposé, la pepsine et le lab-ferment sont abondants dans les préparations d'origine fondique et sont en quantité minime dans les préparations pyloriques.

Ainsi il existe de grandes zones gastriques bien différenciées :

— Le fondus qui secrète l'acide chlorhydrique, le lab-ferment, la pepsine, et est dépourvu de tout pouvoir hémopoïétique.

— Le reste de l'estomac où se trouve le facteur de CASTLE.

Telle est la conclusion généralement acceptée alors. Elle est devenue sujette à caution depuis la découverte par GREENSPOON du rôle inhibiteur de la pepsine. Les extraits employés par MEULENGRACHT en effet sont des poudres déséchées et délipoidées, mais non débarrassées de leur pepsine. Or les extraits inactifs sont ceux dont le pouvoir peptique est le plus élevé.

Dès lors la non apparition, ou l'apparition d'une anémie pernicieuse après amputation partielle de l'estomac ne doit plus nous surprendre et l'on peut admettre que le segment gastrique restant permet une production satisfaisante de facteur hémopoïétique.

Dans un autre ordre d'idée, VLADOS, BAGDASAROW, DULCIN et BONDARENKO, signalent qu'ils n'ont obtenu aucun état anémique chez des malades gastrectomisés mais dont ils avaient respecté la région fondique.

Il est plus facile alors de comprendre l'apparition d'une anémie hypochrome.

L'anachlorhydrie apparaît très fréquente au cours des gastrectomies partielles et des gastro-entérostomies. LEWISOHN et GINSBURG, l'ont retrouvée dans 75 % des cas.

Des différentes constatations faites, les unes semblent prouver que la résection large de l'antrum pylorique supprime la zone dans laquelle se produisent les substances excitatrices, par voie sanguine, de la sécrétion chlorhydro-peptique. Elles s'appuient sur les expériences de FONTAINE et HERMANN qui précisaient même que l'énervation seule de l'estomac suffit à réaliser ce phénomène et sur les expériences de MERKLEN, ISRAEL et FROELICH.

Les autres constatations tendent au contraire à démontrer que la suppression du réflexe sécrétoire antral n'est pas la cause de l'achlorhydrie. Elles reposent sur l'existence possible d'une sécrétion réflexe psychique chez un gastrectomisé, à défaut d'une sécrétion d'excitation directe. Elles s'appuient aussi sur des observations de FASIANI et CHIATALINO. Ces auteurs ont établi que l'achlorhydrie n'est pas une conséquence certaine de la gastrectomie large (antréctomie totale et fondectomie partielle) et qu'elle est assez fréquente après gastro-entérostomie. Il est alors difficile de décider s'il s'agit d'une achylie vraie par absence de sécrétion due aux perturbations apportées par l'opération, ou plutôt, d'un état apparent d'achylie relevant d'une évacuation gastrique trop rapide (MEULENCRACHT), d'une régur-

gitation des composés alcalins de l'intestin (MORLEY et ROBERTS), ou encore d'une gastrite post-opératoire. Quelle que soit l'interprétation admise, il existe dans de pareilles conditions un état fonctionnel d'achylie gastrique. Il est donc logique de considérer cet état comme cause de l'anémie, par analogie avec les cas d'anémie achylique simple apparue chez des malades non gastrectomisés ni gastro-entérostomisés. Sa plus grande fréquence dans le sexe féminin, son apparition à chaque grossesse chez les chiennes gastrectomisées, alors qu'on ne la constate qu'occasionnellement chez le chien mâle (IVY), tout porte à croire qu'en dehors du facteur gastrique que représente la résection et sa conséquence il existe un facteur extragastrique. Ces constatations se rapprochent de celles faites par FOWLER et Adélaïde BARER, sur l'étiologie de l'anémie hypochrome essentielle.

POLYGLOBULIES

Jusqu'ici, seules la diminution ou la suppression de la fonction gastrique ont été envisagées. Les partisans de la théorie gastrogène de l'anémie ont cru pouvoir décrire certains états d'hyperfonctionnement gastrique. Il était logique de penser en effet qu'une production exagérée du principe hémopoïétique, qu'il eut été considéré comme une hormone ou comme une sorte de complément, pouvait entraîner des troubles d'ordre inverse.

Deux ordres de faits pouvaient être invoqués à l'appui de ces suppositions. D'une part les polyglobulies observées au cours des ulcères gastro-duodénaux ou de l'hyperacidité gastrique simple, d'autre part l'hyperchlorhydrie constatée parfois au cours d'une polyglobulie symptomatique ou d'une maladie de VAQUEZ.

1° Dans les cas d'hyperacidité gastrique.

De nombreuses publications ont été faites au sujet des polyglobulies coexistant avec un syndrome gastrique ou duodénal.

FRIEDMANN a souvent observé une erythrémie au cours des ulcères et il a mis cette constatation sur le compte d'une hyperadrénalinémie qui augmenterait le nombre des globules rouges.

Les mêmes phénomènes ont été constatés assez récemment par MARIANNO et PLACEO qui, par l'examen du sang de 23 malades atteints d'ulcères du duodénum trouvent une proportion de 90 % (21 malades) d'hyperglobulie, cette hyperglobulie variant entre 5 et 6.000.000. Mais contrairement à l'opinion émise par FRIEDMANN, ils pensent que la cause principale de l'hyperglobulie est l'altération du duodénum.

GRASSO constate dans ses statistiques une proportion d'hyperglobulie de 77 % au cours d'ulcères du duodénum. Des statistiques récentes de MAIRANO et de H. OTTO, témoignent de l'augmentation relativement commune du nombre des globules rouges.

Tout récemment, BOYD, puis CARNOT et CAROLI, ont publié de nombreuses observations d'érythremies reconnaissant comme étiologie un ulcère du bulbe duodénal.

BORDOLI insiste de son côté sur la fréquence de l'hyperglobulie de l'ulcère gastro-duodénal.

MALLER rapporte des cas de polyglobulie avec hyperacidité gastrique chez des malades qui guérissent après gastrectomie. Certains même, présentent une anémie légère.

Ces résultats sont confirmés par HIRTZENBERGER de VIENNE.

S. PRINGIGALLI pratiquant des examens de sang chez des sujets atteints soit d'ulcère gastrique soit d'ulcus duodénal, observe qu'avec l'ulcère duodénal coïncide souvent une augmentation des globules rouges. Par ailleurs cet auteur aurait constaté après résection gastrique, une diminution des valeurs numériques sanguines, surtout du côté de l'hémoglobine. Cette diminution serait d'autant plus marquée que la résection aurait été plus étendue.

Pour LERMANN, PIERCE, et BROGAN (en 1932), non seulement l'achlorhydrie entraîne l'anémie mais encore l'hyperchlorhydrie s'accompagne généralement de polyglobulie.

MORRIS, SCHIFF et FOULGER trouvent dans des cas semblables des polyglobulies à 10.000.000 de globules rouges.

De nombreux auteurs ont publié pourtant des résultats contraires :

ALLODI et GRIVA ne constatent de l'hyperglobulie que dans 7,6 % des cas d'ulcère duodénal.

GORSÉ a trouvé chez des ulcéreux gastriques, 2 cas d'anémie et 2 cas de légère hyperglobulie sur 10 malades. Par contre il n'a trouvé aucun cas d'hyperglobulie et il a même trouvé un cas d'anémie chez 8 malades présentant un ulcère duodénal. Dans 20 autres cas hyperchlorhydriques, il n'aurait trouvé aucune augmentation de globules rouges mais au contraire une anémie légère.

Interprétations.

En présence de ces découvertes contradictoires que fallait-il penser ?.

Evidemment l'idée d'une origine gastrique de la polyglobulie était très tentante. Les résultats observés par MORRIS qui, par injection d'addisine avait obtenu dans quelques cas une polyglobulie, l'étaient. Il en était de même des cas rapportés par MALLER, SINGER, HITZENBERGER et PRINGIGALLI et qui avaient guéri de leur polyglobulie après gastrectomie. Il semblait y avoir un hyperfonctionnement de l'estomac, une hypercrinie totale, et à l'hyperchlorhydrie paraissait s'associer une hypersécrétion du facteur antipernicieux.

Si telle était la réalité, lequel des 2 facteurs hyperchlorhydriques ou antipernicieux devait-on mettre en cause. MAIRANO estimait que l'élévation du nombre des globules rouges était la conséquence de l'hypersécrétion gastrique et de l'hyperchlorhydrie. Mais depuis les travaux de CASTLE, SINGER, WIL-

KINSON et KLEIN, nous savons qu'il faut admettre l'existence d'une dissociation entre la fonction chlorhydro-peptique de l'estomac et la sécrétion du facteur hémopoiétique. L'un peut donc agir sans l'autre et cela permet d'expliquer les cas assez fréquents d'érythrémie avec achylie et d'hyperchylie sans érythrémie (GORSE), si l'on veut attribuer à l'hyper-sécrétion du facteur antipernicieux la production de l'hyperlœmie comme le fait HIRTZENBERGER.

Si cela est assez facile à admettre dans la maladie de VAQUEZ, considérée comme une érythrémie essentielle, comment peut-on l'expliquer dans l'ulcère duodénal. Il ne saurait être question en effet d'accorder à l'acide chlorhydrique un pareil rôle hémopoiétique. GORSE à la suite de ses observations conclut que puisque le sang peut être normal ou hyperglobulique au cours des ulcères duodénaux, c'est que les lésions du tube digestif n'ont aucune influence spéciale sur la composition globulaire du sang. D'autre part, le fait que tous ses malades hyperchlorhydriques n'étaient pas polyglobuliques, excluait la possibilité d'un rôle joué par l'hyperchylie.

Faut-il admettre alors (CHASTAGNOL) que toutes les fonctions gastriques, en particulier la fonction antipernicieuse, participent à ce même processus d'hyper-sécrétion relevant d'une irritation de voisinage. La dissociation entre la chlorhydrie gastrique et le facteur antipernicieux, semble s'y opposer.

Ne peut-on penser aussi que l'hyper-sécrétion gastrique, de quelque origine qu'elle soit, ulcéreuse ou autre, puisse accroître l'intensité, dans certains cas

prédisposés, d'une fonction antianémique. Enfin même si la preuve était faite d'une hypersécrétion du facteur antipernicieux comme étiologie de la polyglobulie, cela n'expliquerait pas les résultats favorables obtenus par CARNOT et CAROLI avec leur cure d'alcalinisation.

Nous savons en effet d'après les travaux de MORRIS, puis de FOUTS, HELMER et ZERFAS que la neutralisation ne détruit pas l'activité hémopoïétique. D'autre part les derniers travaux de CASTLE, HEATH, STRAUSS et HEINLE montrent qu'un milieu à pH supérieur à 5, c'est-à-dire se rapprochant de la neutralité, est plus favorable à l'interréaction des facteurs extrinsèque et intrinsèque et par conséquent à l'augmentation de la production sanguine, qu'un milieu acide. Ces constatations s'opposent à l'idée émise par CHASTAGNOL selon laquelle en saturant l'excès d'acidité, la cure alcaline amène une sédation des phénomènes réactionnels de la muqueuse gastrique, par la suppression d'une cause d'irritation locale.

L'interprétation est comme on le voit délicate et il est bien utile de noter que si parfois les signes ulcéreux dominant le tableau, souvent il arrive que l'érythémie, première en date, s'accompagne plus tardivement de l'ulcération duodénale qui serait consécutive à des thromboses vasculaires telles qu'il est possible d'en voir assez fréquemment dans la maladie de VAQUEZ. (LUNEDI et LIESCH).

2° *Dans l'érythémie essentielle.*

Au cours de cette dernière affection on a sou-

vent trouvé une hyperchlorhydrie. Néanmoins les analyses du suc gastrique n'ont pas toujours été très concluantes. Nombreux sont les auteurs qui ont signalé au cours d'une polycythémie essentielle, une anacidité gastrique (SCHUR, WILLTMANN, REZAK, MIKAELIDES). HIRTZENBERGER lui même en a fourni quelques observations. L'hyperchlorhydrie serait donc plutôt rare et phénomène paradoxal, l'hyperpepsie plus fréquente.

Interprétations.

HIRTZENBERGER et d'autres partisans de la théorie gastrique veulent voir dans la maladie de VAQUEZ, une conséquence de l'activité élevée de la sécrétion de l'estomac. Ils s'appuient sur la dissociation dont nous avons déjà parlé, pour expliquer les faits et concluent logiquement que la résection de l'estomac doit représenter la thérapeutique étiologique de la véritable polycythémie (SINGER).

A l'appui de cette théorie viennent les nombreux cas rapportés par HIRTZENBERGER, MORRIS, BRIGGS, et MIDDLETON et dans lesquels ils avaient obtenus un abaissement de la polycythémie par un sondage permanent du suc gastrique.

La cessation du traitement avait amené au contraire un retour des hématies au taux initial. Inversement on a pu réaliser expérimentalement un certain degré d'hyperglobulie relative par administration d'extraits gastriques ou en augmentant la sécrétion gastrique par des injections d'histamine (PAL).

HOFF s'explique cette corrélation par le fait que

l'hypersécrétion gastrique peut entraîner une hyperproduction du principe antianémique ou une meilleure utilisation du fer alimentaire. A ce sujet, LAMI rapporte le cas d'un sujet atteint d'acrodynie et d'anémie hypochrome, chez lequel les globules rouges s'élevèrent de 3.600.000 à 8.000.000 à la suite d'une administration prolongée par voie buccale de doses très élevées de carbonate de fer. On pouvait donc se demander si vraiment le facteur acide ne jouait aucun rôle. Mais on a vu que l'hyperchlorhydrie n'était pas tellement fréquente. D'autre part il n'y avait pas apparemment d'épine irritative locale qui pouvait être invoquée comme on a tenté de le faire dans l'hyperglobulie des ulcères duodénaux, pour expliquer l'hyperproduction du facteur antipernicieux.

Par ailleurs OERTINGS et BRIGGS obtiennent une rémission rapide de l'anémie par l'administration du suc gastrique d'érythrémie à des Biermériers. Ceci rend plus évident encore la présence du facteur antipernicieux.

Assez récemment de nouvelles opinions ont été émises : s'appuyant d'une part sur les rapports actuellement bien établis entre les polyglobulies cryptogénétiques et le diencephale (NATAN) ; Constatant d'autre part la coexistence chez les divers membres d'une même famille d'un ulcère gastro-duodéal, d'une polycythémie essentielle et d'un syndrome hypophysaire, certains auteurs (LUNEDEI et LIESCH) ont discuté et admis la possibilité d'une

pathogénie diencéphalique de l'ulcus gastro-duodénal et de la polyglobulie.

C'est ainsi que parlant du facteur antipernicieux et de l'érythémie, VOLHARD en est arrivé à dire qu'il s'agissait simplement de symptômes parallèles relevant d'une cause commune : un trouble fonctionnel portant sur un centre régulateur de la formation et de la destruction des globules rouges et de l'hémoglobine. Ce centre agirait vraisemblablement par l'intermédiaire de la sécrétion gastrique et occuperait sans doute la région hypophyso-tubérienne. Cliniquement, rien n'est venu confirmer cette dernière hypothèse.

*
**

Parmi les autres maladies du sang, nous n'en avons rencontré que deux dans lesquelles les troubles digestifs ont été signalés. Nous voulons parler des LEUCEMIES, et de la Maladie de HODGKIN.

LES LEUCÉMIES

Il est rare de trouver dans cette affection une altération gastrique. Les classiques en tous cas ne la mentionnent pas.

Quelques auteurs isolés ont ébauché la question.

En 1904, WELLS et MAVEN trouvent sur 238 cas de pseudo-leucémie, une participation de l'estomac dans 8 cas. BOIKAN pense que quelques uns de ces 8 cas devaient être des lymphogranulomes, qu'on ne pouvait alors différencier de la leucémie.

Plus récemment, OTT, rapporte des altérations gastriques et intestinales au cours de leucémie et

d'aleucémie, mais ses travaux ne peuvent être pris en considération.

Il distingue deux formes grossièrement analogues d'altération gastrique :

Dans une première forme, on trouve des plaques plus ou moins grandes, dures ou molles, surélevées (EBERTH, FRIEDREICH, HAUSEMANN, HIRSCHFELD, HOFFMANN, KAHN, KOLK, MULLERN).

Dans une deuxième forme, il s'agit plutôt d'une infiltration leucémique diffuse des plis de la muqueuse. Ces plis en s'atrophiant prêtent à la surface interne de l'estomac une apparence de circonvolutions cérébrales (BOIKAN, DROZDA, FICHBAUM, MAR-CHAND, NEUMANN).

Ces deux formes peuvent d'ailleurs se combiner.

Dans la plupart des cas, l'infiltration intéresse la muqueuse et la sous-muqueuse, parfois toutes les couches pariétales gastriques.

Dernièrement, TEMPLIN a rapporté 2 cas de leucémie avec achylie.

Dans un premier cas, chez une femme de 62 ans, morte de leucémie myéloïde et chez laquelle il avait trouvé une achylie gastrique, il releva des modifications inusitées de l'estomac : infiltration leucémique étendue de la muqueuse, associée à une hypertrophie des plis, ceux-ci étant par endroits surmontés d'une escarre nécrotique.

Dans un deuxième cas, il trouva chez une petite fille de 2 ans $1/2$ morte de chloranémie myéloïde,

une infiltration leucémique en nappe de la muqueuse stomacale.

L'auteur conclut que dans les cas où les glandes stomacales disparaissent sous l'infiltration souvent importante de tout l'estomac, on comprend facilement que ces malades deviennent achyliques.

En outre, l'infiltration épaisse, nuisant à la nourriture de la muqueuse, on s'explique aisément que l'action mécanique et chimique du contenu stomacal conduise à la nécrose superficielle et à la formation d'abcès.

Comme on le voit, malgré sa rareté la participation de l'estomac dans la leucémie n'est pas sans importance. Elle réalise probablement un facteur d'aggravation pronostique.

LA MALADIE DE HODGKIN

Il est classique de décrire une forme gastro-intestinale à cette maladie désignée aussi sous le nom de Lymphogranulomatose maligne. (HAYDEN et APFELBACH). Certains auteurs reconnaissent que cette forme gastro intestinale constitue un des plus importants aspects de cette affection. CHENE et VANNIER lui ont consacré une étude et ont relevé, fait paradoxal, l'absence de troubles diarrhéiques dans des observations où des lésions importantes du tube digestif étaient ultérieurement découvertes.

En 1933 RIMBAUD a signalé que cette forme pouvait se localiser à toutes les hauteurs du tube digestif, et il décrivait une forme ulcéro-gastrique de la lymphogranulomatose maligne.

Cependant, dans la littérature, il n'existe pas de publications ou de statistiques de maladie de HODGKIN, qui parlent d'une valeur nettement déterminée de l'acidité gastrique. D'ailleurs aucune opinion n'a été émise jusqu'ici sur les relations qui peuvent exister entre la lymphogranulomatose maligne et l'état de la muqueuse gastrique.

Le Suc Gastrique

LE SUC GASTRIQUE

On connaît depuis longtemps le rôle important du *suc gastrique* dans les phénomènes de la digestion, et on sait que l'exploration de ce *suc gastrique* au moyen de la sonde, occupe une place prépondérante dans la séméiologie de l'appareil gastro intestinal.

On pratiquait autrefois, le cathétérisme de l'estomac à l'aide de sondes molles en caoutchouc, de 12 m/m de diamètre (LEUBE). Pour étudier le chimisme de la sécrétion gastrique on avait recours au repas d'épreuve. Il en existait différents types : le repas généralement employé était celui d'EWALD qui se composait de 60 grammes de pain rassis et 250 cc. d'eau distillée ou de thé léger sans sucre.

On procédait alors à des examens en série : après évacuation du liquide de stase de l'estomac, on faisait ingérer au malade le repas choisi. On lui recommandait de manger lentement, de bien mâcher chaque bouchée et de boire de temps à autre. Puis, réintroduisant la sonde à plusieurs reprises, on retirait chaque fois une certaine quantité de liquide jusqu'à vacuité presque complète de l'estomac.

En 1914 les auteurs américains remplacent cette méthode par la « méthode fractionnée » qui consis-

te à suivre le processus digestif à l'aide d'une sonde à demeure. C'est alors que REHFUS a l'idée d'utiliser, à la place de la sonde gastrique, la sonde duodénale, tube de caoutchouc à paroi mince et à diamètre externe de 3 m/m. Ce tube est pourvu à une de ses extrémités d'un godet métallique de forme olivaire, perforé de plusieurs trous assez larges. Ce même auteur améliore encore le procédé par l'emploi d'un repas d'épreuve liquide, pouvant être introduit, directement par la sonde, dans l'estomac du malade : le repas d'épreuve peptoné dont certains se servent encore de nos jours.

Ainsi pendant de nombreuses années, le *suc gastrique* a été étudié après un repas (EWALD, BOAS, HAYEM, WINTER) et les résultats alors obtenus n'étaient que ceux de l'analyse d'un mélange de *Suc Gastrique* et d'aliments.

L'injection sous cutanée de 1 milligramme d'Histamine, préconisée par le Professeur CARNOT et LIBERT, aussi bien que le repas d'épreuve, provoque la sécrétion Gastrique ; et elle a l'avantage d'éliminer l'inconvénient d'un apport alimentaire.

Cette méthode semble la meilleure à l'heure actuelle. Elle permet en effet de recueillir un *Suc Gastrique* pur, convenant fort bien à tous les examens de laboratoire.

Nous mêmes avons recours au tube de EINHORN dont l'ingestion est aisément supportée. Après avoir retiré le liquide Gastrique à jeun (1^{er} Tube), nous pratiquons une injection d'histamine pour rem-

placer le repas d'épreuve, et la sonde ayant été laissée à demeure, nous prélevons toutes les 10 minutes, à 3 reprises différentes (2^e, 3^e et 4^e tubes), du Suc Gastrique en quantité suffisante pour en faire l'analyse.

C'est une méthode qui nous a paru sans danger et peu désagréable. Elle facilite le tubage par la sonde d'EINHORN en raison de l'absence de débris alimentaires et donne une courbe sécrétoire semblable, en quantité et en qualité, à celle obtenue après un repas d'épreuve.

Pour le débarrasser du mucus qui lui est mélangé, le Suc Gastrique pur ainsi recueilli est filtré, et on obtient un liquide clair, de saveur normalement aigrelette et de réaction très acide. Cette acidité n'est pas toujours très marquée ; elle peut être nulle à jeun.

COMPOSITION DU SUC GASTRIQUE

Le Suc Gastrique contient environ 99 % d'eau et 1 % de matières solides, organiques ou minérales.

Les matières minérales sont essentiellement constituées par l'acide chlorhydrique et accessoirement par des phosphates et des chlorures de potassium, de sodium et de chaux.

Les matières organiques sont des substances albuminoïdes et surtout des ferments : la Pepsine et la Présure.

1°. — *L'Acide Chlorhydrique* : On sait que le Suc Gastrique lui doit son acidité. Une petite partie existe à l'état libre et on utilise pour la doser le réactif de GUNSBURG qui donne une coloration rouge caractéristique avec l'Acide Chlorhydrique libre. Mais la plus grande partie de l'acide se trouve soit à l'état de combinaison avec la Pepsine (acide chlorhydro Peptique de Schiff), soit à l'état de chlorure.

Enfin il existe normalement et surtout pathologiquement, à des doses variables, des acides organiques qui sont des acides de fermentation, l'acide lactique en particulier.

Constance de l'acidité du suc gastrique. Au début de la sécrétion, disent les classiques, l'acidité tend vers zéro. Elle augmente progressivement, atteint un maximum, puis redescend vers zéro. Chez l'homme, contrairement à ce qui se passe chez le chien (PAWLOW), l'acidité est fonction du moment.

En effet, l'estomac normal contient toujours à jeun un liquide résiduel : liquide plus ou moins abondant, pouvant atteindre plusieurs centaines de cc. et pouvant être formé, de mucus qui est l'alcalinisant idéal (GALVAN), ou au contraire de liquide acide (LÉON MEUNIER).

On comprend dans ces conditions, qu'une sécrétion acide provoquée et tombant goutte à goutte dans le liquide résiduel puisse d'abord être neutralisée, et on ne s'étonnera pas de constater fréquemment dans le 1^{er} tube de suc gastrique et parfois même dans le second, une achlorhydrie totale.

Puis à mesure que cette sécrétion se déverse l'acidité du milieu augmente parallèlement, atteint son maximum et revient à zéro, réalisant la courbe de sécrétion gastrique classique.

En conclusion, la sécrétion gastrique conserve pendant les 20 ou 30 premières minutes une acidité constante qui évolue chez des sujets normaux autour du chiffre 2 (Léon MEUNIER). Cette acidité va diminuant au bout d'une 1/2 heure, la sécrétion Gastrique étant à peu près neutralisée par le mucus alcalin et par la salive ingérée.

Cette acidité constante de la première demi heure qui suit l'injection d'histamine donne la véritable personnalité chimique de la muqueuse gastrique.

Cependant d'une étude portant sur 988 sujets, W. S. POLLAND conclut que l'épreuve à l'histamine, compte tenu des chiffres si différents obtenus chez les sujets normaux, n'a de signification diagnostique que lorsque ces chiffres sont de valeur extrême : ce qui est le cas dans les ulcères gastro-duodénaux, dans les cancers gastriques parfois, et dans certaines anémies.

Origine de l'acide chlorhydrique. Elle est très vivement discutée — On a pensé que les cellules bordantes de l'estomac élaboraient l'acide : c'est une simple hypothèse qui n'est pas confirmée. Pour Claude BERNARD, l'acide se formerait à la surface des glandes gastriques. Un grand nombre d'auteurs sont d'accord pour reconnaître que les cellules qui sécrètent l'acide chlorhydrique sont limitées à une

petite partie de l'estomac : elles sont localisées à la muqueuse du fondus.

En réalité, une seule chose est certaine, c'est que l'acide chlorhydrique se forme aux dépens des chlorures de sodium et de calcium de la masse sanguine comme l'indique la disparition de l'acidité gastrique chez les animaux soumis au jeûn chloré, et sa réapparition après ingestion de sel marin.

2°. — *La Pepsine*. — Ferment soluble, isolé par SCHVANN, capable de dédoubler et de dissoudre les albuminoïdes. Son pouvoir digestif est considérable ; il diminue par l'action de la chaleur et devient nul par le chauffage à 60°.

Origine de la Pepsine. — On admet en général qu'elle est formée par les cellules principales, bien que les cellules bordantes puissent participer très accessoirement à cette formation — Topographiquement les glandes à pepsine sont bien plus répandues : on les trouverait non seulement dans la région du fondus mais également, en moins grande quantité, dans la région du pylore et même de l'œsophage.

3°. — *La Presure*. — Elle a été découverte par HAMMARSTEN. C'est un ferment soluble ayant la propriété de coaguler la caséine du lait. Elle se formerait aux dépens d'un pro-ferment : le prolab-ferment qui, sous l'influence de l'acide chlorhydrique dilué, donne rapidement naissance à une Présure active dont la teneur est toujours parallèle à la teneur en pepsine

ROLE PHYSIOLOGIQUE DES ÉLÉMENTS

DU SUC GASTRIQUE

Malgré la distribution différente et l'origine glandulaire également différente des deux sécrétions chlorhydrique et peptique, il existe un apparent synchronisme entre elles deux.

On sait en effet que la pepsine est produite à l'état de pepsinogène inactivé et insoluble, et le synchronisme des deux sécrétions est expliqué par le fait que la sécrétion acide agit sur les glandes principales de la muqueuse, transforme le pepsinogène en pepsine, et déclenche ainsi sa sécrétion.

La sécrétion de la pepsine est donc en grande partie subordonnée à l'existence de la sécrétion acide.

En dehors de son action antiseptique par son contact avec la muqueuse duodénale, l'acide chlorhydrique collabore avec la pepsine pour la digestion des protéines et leur transformation en polypeptides.

MÉCANISME DE LA SÉCRÉTION GASTRIQUE

On sait depuis BEAUMONT, que la sécrétion gastrique est intermittente et liée à l'ingestion alimentaire. On supposait toutefois que cette sécrétion était provoquée par le contact mécanique des aliments sur la muqueuse gastrique ; on sait actuelle-

ment qu'il n'en est rien et il est établi que ni la sonde de EINHORN ni la boule olivaire n'agissent comme excitants de la muqueuse.

Au contraire on reconnaît actuellement qu'il existe deux sortes d'excitants de la sécrétion gastrique.

a) L'excitant psychique qui correspond à la sécrétion gastrique commandée par les nerfs pneumogastriques.

b) L'excitant appelé improprement chimique qui permet la sécrétion même après section des deux vagues — On admet actuellement qu'une substance inconnue dite « gastrosécrétine » serait élaborée par la muqueuse pylorique après excitation de cette dernière par les aliments. Cette gastrosécrétine serait ensuite résorbée par la circulation et irait agir par voie humorale sur la muqueuse fondique, déclenchant ainsi la sécrétion acide d'abord, puis la sécrétion peptique.

**
**

Nous avons vu le rôle de la pepsine et de l'acide chlorhydrique dans la digestion gastrique. Tous deux sont des facteurs importants.

L'historique du Suc Gastrique dans les maladies du sang montre l'intérêt que peut présenter la recherche de ces éléments.

Il est classique de décrire actuellement l'achylie au cours de certaines anémies et l'hyperchylie au cours de certaines polyglobulies.

L'achylie est une suppression totale de toute sécrétion gastrique. Néanmoins, il est assez rare de

rencontrer cette suppression globale des 3 grands facteurs que contient le suc gastrique.

Le plus souvent il ne s'agit que d'une simple achlorhydrie qui peut toutefois être aussi absolue que celle que l'on rencontre au cours de certains cancers gastriques.

Très fréquemment l'analyse du suc gastrique n'a montré qu'une hypochlorhydrie marquée avec diminution concomitante du taux de la pepsine.

Il eut donc été intéressant de rechercher dans le suc gastrique de chacun de nos malades, la pepsine tout autant que l'acide chlorhydrique. Nous ne l'avons pas fait parce que le dosage de la pepsine nécessitait une instrumentation spéciale que nous n'avions pas à notre disposition, et parce qu'il est reconnu que l'existence de la pepsine est subordonnée à celle de l'acide chlorhydrique, et est par conséquent d'une importance moindre. Nous nous sommes contentés de rechercher les différentes acidités du suc gastrique. Le procédé employé fut celui qui utilise les virages successifs du réactif de TOPFER LINOSSIER :

Diméthyl aminoazobenzol.....	0 gr. 50
Phenolphthaleïne	2 gr.
Alcool à 95°.	100 cc.

Chez une sujet normal, cette méthode donne les chiffres suivants :

Acide chlorhydrique libre :	0 gr. 50 à 0 gr. 90
Acidité totale :	1 gr. 80 à 2 gr. 30

C'est sur ces chiffres considérés comme normaux, que nous nous sommes basés pour apprécier l'hypo- ou l'hyperacidité d'un suc gastrique.

Indépendamment de cette méthode nous avons tenu à rechercher l'acide chlorhydrique libre du suc gastrique par la mesure de sa concentration en ions hydrogène (pH).

Cette méthode permet seule de mesurer l'acidité vraie ou ionique qui commande la réaction physiologique du suc gastrique.

Au taux normal d'acide chlorhydrique libre trouvé par la méthode de TOPFER, correspond généralement un pH de 2,4, qui varie avec les valeurs de l'acidité.

TABLEAU SCHÉMATIQUE DE L'ANALYSE DU
SUC GASTRIQUE CHEZ UN SUJET NORMAL

	1	2	3	4
H	0	traces	0.5	0.90
A.T	0.25	1.25	1.45	2.15
pH	6.6	5.0	2.4	2.0

H : Acide chlorhydrique libre.

A.T : Acidité totale.

1 : Suc gastrique prélevé à jeun, avant histamine.

2, 3, 4, : Suc gastrique recueilli après injection
d'histamine, de 10 en 10'.

Etude Clinique
du Suc Gastrique dans
les maladies du sang

ETUDE CLINIQUE DU SUC GASTRIQUE DANS LES MALADIES DU SANG

Comme nous l'avons vu, les données relatives au suc gastrique dans un certain nombre de maladies du sang sont bien connues.

L'anémie de Biermer, l'anémie hypochrome essentielle, certains cas de leucémie, certains cas de maladie de HODGKIN s'accompagnent de troubles de la sécrétion gastrique, d'achylie ou d'achlorhydrie.

Nous avons voulu confirmer ces données, étendre cette investigation à toutes les maladies du sang et même aux anémies secondaires que nous avons pu observer.

Dans ce but, nous avons étudié le suc gastrique au cours de ces différentes maladies.

Mais avant de rapporter nos résultats, nous ferons un bref rappel des notions pathogéniques et cliniques qui ont pu être émises jusqu'à ce jour sur ces nombreuses maladies.

Nous les étudierons dans l'ordre suivant :

- 1°. — Les anémies primitives.
- 2°. — Les anémies secondaires aux différentes maladies infectieuses, parasitaires ou autres.

3°. — Les anémies secondaires aux maladies du sang et des organes hématopoiétiques.

Ajoutons que dans un quatrième chapitre, nous avons voulu aussi nous rendre compte de l'état du suc gastrique au cours de syndromes diamétralement opposés, nous voulons dire les polyglobulies.

Ainsi aurons-nous vu les deux aspects du problème et réalisé en quelque sorte une étude expérimentale des faits.

I. — LES ANÉMIES PRIMITIVES

Elles se présentent comme des maladies bien différenciées où l'anémie occupe le plus souvent le premier plan dans la scène clinique. La plupart de ces anémies sont de cause inconnue, d'où le nom d'anémie primaire cryptogénétique qu'on leur donne.

On distingue quatre groupes :

1°. — L'anémie de Biermer.

2°. — L'anémie hypochrome essentielle.

3°. — L'anémie aplastique d'ERLICH.

4°. — L'anémie fébrile aigue de LOEDERER-BRILL.

Il est cependant un cinquième groupe que nous classerons avec les quatre précédents dans le cadre des anémies essentielles : c'est le groupe des :

5°. — Anémies hyperchromes macrocytiques levuro-curables, encore qu'on considère ces anémies comme dues à une carence en complexe vitaminique B.

1°. — *L'Anémie de Biermer.*

Nous ne reviendrons pas sur les différentes théories pathogéniques exposées dans l'historique de notre travail. Nous savons et c'est une notion généralement admise que l'anémie pernicieuse s'explique par une carence en facteur anti-pernicieux ou encore facteur intrinsèque de CASTLE. Ce facteur n'agissant plus sur la moëlle osseuse, il se produit un retour de l'Hématopoïèse au stade embryonnaire : c'est l'aspect du sang que l'on observe dans la maladie de BIERMER.

On sait que ce facteur intrinsèque est tout à fait indépendant du degré d'acidité du suc gastrique. Et pourtant, tous les auteurs s'accordent à reconnaître que l'achylie est un symptôme constant de l'anémie pernicieuse idiopathique. Ce serait même le seul signe persistant toujours. Certains auteurs ont cependant prétendu avoir retrouvé un suc gastrique normal au cours de certaines rémissions.

Nous mêmes avons toujours découvert chez les différents malades atteints d'anémie pernicieuse que nous avons examinés, une achlorhydrie totale. Dans les cas (Observations 10 et 17) où nous avons pu refaire un tubage après guérison nous avons constaté la persistance de l'achlorhydrie malgré la dispa-

rition des autres signes cliniques et même de la classique langue de HUNTER.

Nous rapportons dans notre travail, 19 observations de maladie de BIERMER (Observations N° 1 à 19) parfois typique, parfois masquée par d'autres syndromes cliniques tels que des cardiopathies ou des néphropathies, souvent compliquée de troubles neurologiques ou encore associée à une splénomégalie. Cette dernière association réalise le type clinique appelé anémie de PENDE.

Même quand l'anémie guérit, il persiste naturellement l'affection derrière laquelle se cachait l'anémie de BIERMER.

Toujours cette achylie gastrique est restée le phénomène constant suivant la règle aujourd'hui classique.

2°. — *L'anémie hypochrome essentielle.*

C'est une anémie caractérisée par une diminution du nombre des globules rouges et une chute très grande et non parallèle de l'hémoglobine qui entraîne ainsi une diminution marquée de la valeur globulaire. Elle s'accompagne généralement de troubles cardio-vasculaires, de manifestations digestives et souvent de troubles neurologiques.

Il serait inutile de rappeler les nombreuses discussions pathogéniques qui ont été soulevées à propos de cette forme d'anémie. Nous les avons déjà étudiées dans l'historique. Elles mettent toutes en relief le rôle prépondérant de l'achlorhydrie dans la production de cette hypoglobulie essentielle.

Ce facteur semble en effet capital.

Dans les 6 observations (N° 20 à 25) d'anémies hypochromes idiopathiques que nous rapportons et qui sont apparues toutes chez des femmes, le suc gastrique s'est révélé chaque fois dépourvu de tout acide chlorhydrique libre et souvent sans acidité du tout.

Ces résultats semblent donc être en contradiction avec les assertions de certains auteurs qui ne concluent pas à une achlorhydrie complète dans l'anémie hypochrome essentielle.

L'apparition de ces anémies chez des femmes qui présentent une achlorhydrie gastrique, nous incline à croire comme FOWLER et BARER, que cette anémie est due à une perte chronique de sang réalisée par les menstrues chez des malades dont la déficience gastrique entraîne une diminution de l'absorption du fer alimentaire.

Ainsi, et la remarque de FOWLER et BARER est très judicieuse, le terme d'« idiopathique » ne semble plus devoir être applicable à cette maladie qui, peut-être un jour sera classée dans le cadre des anémies secondaires à une carence en fer, favorisée par l'achlorhydrie gastrique.

Nous savons à l'heure actuelle qu'elle guérit très facilement par l'administration de fer à haute dose. Les auteurs étrangers vont jusqu'à 12 grammes par jour. En France CHEVALLIER en donne de 6 à 8 grammes. Dans les services du Professeur BENHAMOU nous avons vu donner jusqu'à 12 gram-

mes de protoxalate de fer par jour sans aucun incident et avec des résultats particulièrement rapides et brillants.

3°. — *L'anémie aplastique.*

C'est une anémie cryptogénétique, dans laquelle les globules rouges paraissent si normaux de taille, de forme et de coloration que l'on dirait un sang dilué dans un liquide isotonique. C'est une anémie d'évolution fatale qui ne s'accompagne d'aucun symptôme de régénération sanguine, une anémie par anhématopoïèse. Elle relèverait d'une sidération de la moëlle osseuse. Ce syndrome anémique est en général associé à deux autres syndromes, hémorragique et nécrotique. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature, d'examen du suc gastrique au cours de ces affections. Il est vrai que l'extrême gravité des cas et l'évolution ultra rapide ne permettent pas toujours de pratiquer un examen très complet de ces malades.

MORAWITZ a signalé qu'une anémie aplastique peut apparaître à la suite d'une gastrectomie partielle.

En ce qui nous concerne, nous avons eu à examiner deux cas d'anémie aplastique pure, mais leur évolution ultra rapide ne nous permit pas de prélever le suc gastrique. Nous avons pourtant souvenance d'un cas d'anémie d'ERLICH où le tubage gastrique pratiqué avait montré un suc normal.

4°. — *L'anémie fébrile aigue.*

L'anémie fébrile aigue ou maladie de LOEDERER

BRILL, est cette affection désignée sous le nom d'anémie hémolytique aigue. Elle est caractérisée par l'association d'un brusque état fébrile et d'une anémie extrême à forme pernicieuse, par l'absence de toute cause connue et par une guérison rapide et radicale sous l'influence de transfusions sanguines (LEDERER) et plus sûrement encore sous l'action quasi spécifique de l'hépatothérapie préconisée par BENHAMOU. Cette dernière thérapeutique a en effet une action aussi efficace que la transfusion sans en avoir les inconvénients.

CHEVALLIER et MOUTIER en rapportent deux cas dans lesquels ils auraient trouvé chez le premier malade un suc gastrique normal, chez le deuxième une achlorhydrie.

Nous avons observé quatre cas d'anémie fébrile aigue (Observations 26 à 29) qui correspondent bien au tableau décrit plus haut. Il s'agissait de 4 femmes chez lesquelles le tubage gastrique ramena un suc gastrique normal ou légèrement hyperchlorhydrique.

Il semble donc ne pas y avoir de relation entre la production de l'anémie fébrile aigue et le chimisme gastrique. Un fait à remarquer cependant, est la bénignité de cette affection dans laquelle l'estomac paraît intact.

5°. — *L'anémie hyperchrome macrocytique levuro curable.*

L'école anglo-indienne a longuement décrit une anémie tropicale macrocytique. C'est une anémie

rencontrée surtout chez la femme enceinte, mais aussi chez les femmes non gravides et même chez l'homme. Anémie plus ou moins grave, légèrement hyperchrome et macrocytique. En somme, c'est une anémie qui présente deux des caractères hématologiques principaux de la maladie de BIERMER, mais qui s'en différencie par l'absence d'hyperbilirubinémie indirecte, par l'absence de certains signes cliniques tels que la glossite de HUNTER, et surtout par la présence dans l'estomac d'un suc gastrique normal ou presque normal.

LUCY WILLS a étudié cette anémie dans une série de travaux qui s'échelonnent de 1926 à 1936. Elle en a fait une anémie tropicale idiopathique qui tire son étiologie de l'action même du climat. Par ailleurs, elle a démontré qu'elle n'est pas due à une carence en principe anti-pernicieux, ni à une carence martiale, ni à une carence en vitamine A, C et D. Elle est causée au contraire par un manque du complexe vitaminique B.

LUCY WILLS a apporté à l'appui de ses dires, de nombreux cas de guérison de cette maladie par l'administration d'une levure autolysée surnommée « Marmite » et qui contient ce complexe vitaminique B. Ce moyen thérapeutique entraîne rapidement en effet une crise réticulocytaire et on sait que dans chaque groupe d'anémies cette manifestation ne peut être produite que par le médicament spécifique.

NAPIER a confirmé la description de LUCY WILLS et a publié des observations de cas semblables avec

acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique. A cette occasion il s'est demandé si le facteur apporté par la vitamine B n'est pas le facteur extrinsèque de CASTLE.

Tout récemment GROEN et SNAPPER ont publié en Hollande, deux cas d'anémie macrocytique hyperchrome en tous points semblables à ceux de Lucy WILLS, avec cependant un suc gastrique légèrement hypochlorhydrique. Ils ont invoqué en faveur de la production de cette anémie, une carence en facteur extrinsèque de CASTLE qu'ils identifient à la vitamine B².

Plus récemment encore, le Professeur BENHAMOU et le Docteur NOUCHY ont fait ressortir que les anémies de Lucy WILLS pouvaient très bien entrer dans le cadre des anémies par carence en vitamine B.

Nous avons vu que CASTLE considère le facteur extrinsèque et la vitamine B² comme deux substances identiques. Une pareille interprétation prendrait une importance considérable dans la pathogénie de ces anémies. En effet, l'absence de vitamine B² considérée comme facteur extrinsèque entraînerait, si l'on en croit la théorie de CASTLE, une carence en principe hémopoïétique par défaut d'inter-réaction avec le facteur intrinsèque de l'estomac.

On sait les multiples travaux qui ont été exécutés pour infirmer ou confirmer cette opinion. A l'heure actuelle elle est loin d'être démontrée.

Un fait est certain cependant. C'est que ces anémies, qui sont plus fréquentes qu'on ne le croit

(nous en avons vu trois cas en six mois dans un seul service de médecine) sont nettement différenciées des autres anémies et relèvent d'une thérapeutique spécifique et bien déterminée : la vitamine B² ou la levure de bière.

Il est vraisemblable qu'un certain nombre de cas d'anémie de BIERMER, rapportés comme ayant un suc gastrique normal, entreraient actuellement dans le cadre de ces anémies.

Nous rapportons plus loin (Observations 30, 31, 32) trois cas d'anémie levuro-curable dans lesquels le tubage gastrique a ramené un suc gastrique normal ou même hyperchlorhydrique.

II. — LES ANÉMIES SECONDAIRES

Elles semblent résulter ou résultent d'une cause bien nette. Souvent il y a identité parfaite avec certaines anémies primitives non seulement du point de vue clinique, mais aussi hématologique, anatomique, et quelques fois évolutif : même aspect du malade, même déglobulisation, même modification globulaire, mêmes poussées de rénovation hématopoïétique ou mêmes signes de sidération définitive et absolue de la moëlle osseuse (AUBERTIN).

A l'inverse de la conception classique qui veut que dans l'anémie symptomatique la cause demeure primordiale, déterminant et dominant l'évolution, on s'est aperçu que la première place peut être occu-

pée dans le tableau clinique par l'anémie elle-même. Cette anémie peut être hypochrome ou hyperchrome et s'accompagne en général de microcytose ou de macrocytose selon le cas. Cette constatation n'est pas le seul fait intéressant. On a remarqué en effet, que souvent dans de pareilles conditions, l'anémie ne répond pas au traitement de la cause, mais est au contraire, influencée favorablement selon le cas par la thérapeutique martiale ou l'hépatothérapie. Souvent même la maladie causale bénéficie de cette thérapeutique anti-anémique.

On a donné de nombreuses classifications des anémies symptomatiques, mais aucune d'elles ne saurait les englober toutes. Elles sont en effet, de beaucoup les plus fréquentes des anémies et sont cependant moins connues que les anémies idiopathiques. Elles accompagnent parfois les maladies parasitaires, infectieuses et toxiques, apparaissent au cours de certaines carences ; elles se voient souvent au cours des cancers, qui de par leur nature même, indépendamment de leur volume et de leur évolution, semblent entraîner une anémie symptomatique. Elles compliquent assez fréquemment certains états physiologiques comme la grossesse, ou s'expliquent par des hémorragies abondantes ou répétées. On les voit aussi au cours de plusieurs affections viscérales ou l'agent étiologique est moins bien déterminé : le tube digestif, le foie et le rein sont les organes les plus intéressés et constituent le trépied colonial des anémies viscérales. Certaines affections cardiaques s'accompagnent aussi d'anémie.

LES ANÉMIES PARASITAIRES

Ces anémies sont dues à la présence de parasites dans le sang ou les organes hématopoiétiques, ou bien, beaucoup plus fréquemment à l'existence de parasites intestinaux. Elles relèvent dès lors de causes multiples. Toutefois la plupart semblent avoir comme signe hématologique commun, l'éosinophilie, et elles guérissent complètement en général par l'expulsion du parasite.

En premier lieu, les *Anémies Paludéennes* causées par la présence du parasite dans le sang, chaque hématie parasitée étant facilement détruite : ce sont habituellement des anémies moyennes entre deux et trois millions, dont la valeur globulaire est en général un peu abaissée, et dans lesquelles il n'a jamais été question de troubles gastriques. Ces anémies peuvent parfois revêtir l'allure de chloranémie avec un taux d'hémoglobine bien plus abaissé mais leur évolution semble liée à l'agent causal. Il est rare de constater des anémies paludéennes hyperchromes de type pernicioeux. Cependant nous rapportons dans notre travail deux observations d'anémie hyperchrome très nette, apparue dans un cas chez un indigène franchement paludéen (observation n° 33) dans un autre cas chez un malade à la fois syphilitique et paludéen, et chez lequel il n'était pas possible de déterminer la part qui revenait au paludisme et à la syphilis dans la production de l'anémie (Observation n° 34).

Notre premier malade guérit rapidement par un traitement quinique. Chez le second au contraire, le chiffre de globulès rouges se maintint au-dessous de la normale malgré toutes les thérapeutiques.

Tous deux avaient de l'acide chlorhydrique libre dans leur suc gastrique.

En somme, dans l'immense majorité des cas, l'anémie paludéenne ne s'accompagne d'aucune modification de la sécrétion gastrique.

N'oublions pas cependant de noter qu'il peut exister des cas, et BENHAMOU en a publié un dans les « Annales de Médecine » où le paludisme est associé à une maladie de BIERMER, avec achylie gastrique. Devant un pareil cas, nous nous demandons si l'achylie est une conséquence de l'affection paludéenne, ou au contraire si elle est une manifestation essentielle responsable de l'anémie, cette manifestation évoluant pour son propre compte et indépendamment de l'affection surajoutée.

Au cours du *Kala-Azar*, il est classique de noter un certain degré d'anémie qui cède d'ailleurs généralement au traitement. Mais nous ne rapportons aucun cas de cette affection et nous n'avons pas relevé dans la littérature sur les anémies leishmaniennes, de communications concernant l'état du suc gastrique dans ces anémies.

Parmi les parasitoses intestinales qui s'accompagnent d'anémie, la plus importante sans conteste, est la *Botriocéphalose*. L'anémie qu'on observe dans cette affection, dans 10 % des cas, est en général

une anémie légère. Parfois cette anémie revêt une allure pernicieuse confirmée hématologiquement, et est souvent associée à une éosinophilie sanguine. L'anémie guérit en général par l'expulsion du ver, mais cette expulsion est souvent impossible et l'intensité de l'anémie peut alors entraîner la mort.

L'intérêt de cette anémie botriocephalique réside surtout dans sa pathogénie.

Certains auteurs pensent que l'anémie apparaît chez des gens prédisposés par hérédité.

Les hémorragies sont rares dans cette affection et ne peuvent avoir qu'un rôle accessoire, contrairement à ce qui se passe dans l'Ankylostomiasse, où les parasites sont hématophages et provoquent des hémorragies répétées.

A la lumière des travaux de CASTLE, d'autres hypothèses ont été suggérées.

L'examen du suc gastrique montre que dans 50 % des cas environ l'acide chlorhydrique existe à l'état libre dans le suc gastrique de malades atteints d'anémie botriocéphalique. Dans les autres cas, il y aurait achlorhydrie. Certains auteurs ont insisté sur le rôle de l'achylie et de l'atrophie gastrique dans la production de l'anémie, mais cette opinion n'a pas résisté à l'inconstance de l'achylie gastrique.

Devant le succès de la thérapeutique hépato-gastrique, en dehors de tout traitement parasiticide, on s'est demandé si le principe antipernicieux de l'estomac n'avait pas perdu de son pouvoir. On a cru

que les toxines hémolytiques produites par le Botriocéphale, empêchaient la sécrétion du principe de CASTLE, malgré la présence d'acide chlorhydrique libre dans l'estomac. On a suggéré aussi que ces toxines provoquaient un trouble de la résorption du principe hémopoïétique, de sorte qu'il était nécessaire de fournir une dose thérapeutique supérieure pour compenser et guérir l'anémie. Cette dernière interprétation semble réunir les suffrages de la plupart des auteurs, à l'heure actuelle.

Ainsi, des troubles de la résorption intestinale, malgré la présence du principe de CASTLE dans le suc gastrique, pourraient amener la production d'une anémie pernicieuse.

L'*ankylostomiase*, contrairement à la botriocéphalose, s'accompagne d'une anémie de type hypochrome, due, d'après certains, aux hémorragies répétées, d'après d'autres, à une action hémolytique des toxines sécrétées. Quoi qu'il en soit, le traitement dirigé contre le parasite amène la guérison. Cette anémie ne s'accompagne pas habituellement d'achylie gastrique.

Comme anémie secondaire à une parasitose intestinale, nous rapportons une observation (obs. 35) d'anémie apparue chez un malade porteur d'*Ascaris*, et présentant des hémorragies intestinales. Chez notre malade, l'anémie était hypochrome et le suc gastrique normal. La guérison ne fut obtenue que par l'expulsion du ver.

LES ANÉMIES INFECTIEUSES

Toutes les infections provoquent un certain degré d'anémie, soit par action directe du processus infectieux sur la moelle osseuse et les organes hématopoiétiques, soit en raison des propriétés hémolytiques du germe en cause, soit enfin comme conséquence de la défense de l'organisme et de la réaction secondaire qu'entraîne la modification leucocytaire infectieuse.

Les *infections chroniques* sont de beaucoup les plus intéressantes. Le processus anémique peut y faire figure de symptôme capital, prédominant, et réaliser en tous points, un syndrome d'anémie perniciosaforme.

Ce sont les *anémies graves tuberculeuses* qui se compliquent de modification leucocytaire quand il y a tuberculose des organes hématopoiétiques ; les *anémies syphilitiques* qui ne présentent d'autres particularités qu'une lymphocytose accentuée.

Dans toutes ces anémies, la part de l'estomac semble nulle. Nous rapportons ici une observation d'*anémie hyperchrome* (obs. 36) chez une indigène atteinte de paraplégie d'ERB, et chez laquelle on avait pensé, un moment, à une anémie de BIERMER (syndrome neuro-anémique), en raison de l'aspect décapillé de la langue.

Cependant, le traitement anti-syphilitique faisait cesser les troubles moteurs et entraînait une augmentation du nombre des globules rouges. Le tubage gas-

trique avait montré un suc normal. Dans une autre observation que nous rapportons (obs. 34), il s'agit d'un jeune indigène qui présentait une splénomégalie d'origine paludéenne ou syphilitique, et qui, par ailleurs, avait une anémie hyperchrome et un suc gastrique normal. Il ne faut donc pas prendre une anémie syphilitique pour une anémie pernicieuse apparaissant chez un syphilitique.

Il existe aussi des cas où l'anémie de BIERMER est associée à une tuberculose pulmonaire. Nous rapportons, à l'observation n° 4, un cas semblable d'un tuberculeux pulmonaire chez lequel évoluait parallèlement une anémie de BIERMER avec achlorhydrie gastrique.

Signalons aussi l'existence possible d'anémies tuberculeuses et syphilitiques qui peuvent être hypochromes. Ce sont les chloranémies de même nom, que HAYEM a tout particulièrement étudiées. Elles sont cependant très rares. CHEVALLIER, qui les considère comme aussi rares dans la syphilis récente et ancienne, que dans la tuberculose, mentionne pourtant le cas d'une femme de 51 ans, syphilitique de vieille date, qui présentait en même temps qu'une anémie hypochrome, un aspect lisse de la muqueuse gastrique, mais pas d'achlorhydrie. Par contre, il a observé un beau cas de tuberculose hypertrophique du caecum et du colon ascendant (découverte d'intervention puis d'autopsie), chez une femme de 38 ans qui présentait une chlorose typique. Chez cette femme, il y avait une achlorhydrie totale et une belle gastrite diffuse. L'auteur ne tire pas de conclusion.

Rapprochons ce cas de CHEVALLIER de celui que nous avons observé chez notre tuberculeux pulmonaire. Si le syndrome hématologique les sépare, l'achlorhydrie les unit. Aussi pouvons-nous nous demander, comme nous l'avons déjà fait pour le paludisme, si cette achlorhydrie, sans doute en relation avec l'anémie concomitante, n'est pas un facteur tout à fait indépendant de l'affection à laquelle elle est associée.

LES ANÉMIES TOXIQUES

Nous ne les envisagerons que très rapidement.

Elles peuvent revêtir l'allure d'anémie légère ou d'anémie grave aplastique à tendance hémorragique.

Il n'est pas classique de les voir s'accompagner d'altération gastrique nettement définie. CHEVALLIER et MOUTIER ont réussi à pratiquer une gastroscopie chez un malade guéri d'intoxication benzolique. Ils ont trouvé une muqueuse stomacale normale.

LES ANÉMIES CARENTIELLES

Ce sont des anémies isochromes, peut-être plus souvent hypochromes, et quelquefois hyperchromes.

qui disparaissent habituellement lorsque le régime institué tend à supprimer la carence étiologique.

On connaît surtout deux sortes d'anémie caren-
tielle : ce sont les anémies par *carence vitaminique*
et les anémies par *carence martiale*.

Anémies par carence vitaminique.

Parmi les anémies par carence vitaminique, nous
avons déjà étudié l'*Anémie Hyperchrome Levuro-
Curable*, qui est due à un manque de vitamine B.
Nous n'y reviendrons pas.

Le *Scorbut* qui relève d'une carence de l'organism
en vitamine C, débute généralement par une
anémie. Cette anémie revêt habituellement le type
pernicieux et ne répond ni au foie, ni au fer. La
crise réticulocytaire n'est amenée que par l'adminis-
tration d'acide Ascorbique qui entraîne également
une rapide régénération sanguine. L'anémie n'est
pas ici le seul symptôme. Elle est associée au cours
d'une deuxième période de l'évolution, à des symp-
tômes buccaux, et hémorragiques. Parfois cepen-
dant, l'anémie existe seule, sans hémorragies gin-
givales, surtout chez le nourrisson à alimentation
défectueuse.

Quoi qu'il en soit, cette anémie ne semble pas
s'accompagner d'altération gastrique. La littérature
en tous cas n'en signale pas.

Il n'en est pas de même dans la *Pellagre*. Cette
affection qui est regardée actuellement comme due

à une carence en vitamine B, s'accompagne généralement d'une anémie de type pernicieux, mégalo-blastique ; anémie associée à un érythème particulier entraînant à la longue une atrophie cutanée. En dehors de cet érythème il existe également des troubles digestifs tels qu'une stomatite, une gastrite ou une diarrhée opiniâtre et souvent des troubles nerveux qui ne surviennent que tardivement et sont probablement d'origine névritique.

Cette anémie s'accompagne de l'avis de presque tous les auteurs d'une achlorhydrie histamino-résistante. MAC LESTER rapporte des cas authentiques de Pellagre dans lesquels il a trouvé de l'achlorhydrie. Mais il lui est impossible de préciser si cette achlorhydrie existait avant l'apparition du syndrome pellagreu.

Les Anémies par Carence Martiale.

Ce sont toujours des anémies hypochromes. Toutes les anémies hypochromes (même les anémies hypochromes essentielles, nous l'avons vu) reconnaissent dans leur production une carence martiale,

- a) Soit par défaut d'utilisation.
- b) Soit par déficience de l'absorption,
- c) Soit par perte progressive des dépôts de fer emmagasinés dans l'organisme,
- d) Soit enfin par apport alimentaire insuffisant.

Ce dernier processus nous intéressera seul dans ce chapitre des anémies par carence en fer. Nous nous

réserveons d'étudier les autres processus dans des cadres mieux différenciés.

En effet, un régime déficitaire peut bien être à l'origine d'une anémie hypochrome, contrairement à ce qui semble se passer dans l'anémie hypochrome achylique (FOWLER et BARER). Une telle anémie par carence martiale alimentaire prolongée, ne s'accompagne pas d'achylie et cède rapidement à un régime bien équilibré. C'est le cas du malade dont nous rapportons l'observation (n° 37) et qui guérit immédiatement par la prise régulière d'un régime alimentaire proportionné.

LES ANÉMIES CANCÉREUSES

Il convient de distinguer les anémies dues aux cancers eux-mêmes, de celles qui résultent des métastases cancéreuses qu'ils entraînent.

Parmi les premières, nous ferons une place à part à l'anémie du cancer gastrique en raison des relations étroites qui existent entre les altérations gastriques et la production de certaines anémies.

L'anémie du cancer de l'estomac.

Le cancer de l'estomac s'accompagne généralement d'achylie. Il existe deux maladies du sang bien définies dans lesquelles on trouve un pareil trouble de la sécrétion gastrique : ce sont l'anémie de BIERMER et l'anémie Hypochrome essentielle.

Cliniquement, l'anémie qui accompagne le cancer gastrique peut revêtir l'allure de l'une de ces deux affections cryptogénétiques, à un tel point qu'aucune donnée clinique ni hématologique ne permet parfois de la différencier. Mieux encore, cette anémie répond selon qu'elle est mégalo-cytaire ou microcytaire, respectivement à l'hépatothérapie ou à la thérapeutique martiale. Ces résultats thérapeutiques ne doivent pas induire en erreur et faire éliminer d'emblée le diagnostic de néoplasme gastrique.

a) *L'anémie pernicieuse du cancer de l'estomac.*

Pour expliquer la production de l'anémie pernicieuse au cours du cancer de l'estomac, on a invoqué la suppression de la sécrétion gastrique et en particulier celle du facteur antianémique intrinsèque de CASTLE.

Il semble logique en effet de ne pas considérer la coexistence du cancer gastrique et du syndrome hématurique comme une simple coïncidence. Il existe bien dans la maladie de BIERMER, des aspects radiologiques de l'estomac qui font penser à un néoplasme gastrique. En réalité, ce sont des pseudo-tumeurs (BASTECKY et VARADI); des faux-cancers (P. E. WEIL et BENZAQUEN) qui disparaissent sous l'influence du traitement anti-anémique.

A l'inverse de ces cas, cependant, on a observé des cas de cancer véritable de l'estomac, apparaissant au cours de l'évolution d'une forme prolongée

ou même apparemment guérie de maladie de BIERMER. Le rôle de la gastrite biermérienne et de l'achylie, dans ces cas, reste obscur. On se demande encore actuellement si l'achylie n'est pas simplement le témoin commun d'une anémie de BIERMER préexistante et du néoplasme présent, ou encore si elle n'est pas, comme le serait l'anémie, une conséquence de la tumeur gastrique.

b) *L'anémie hypochrome du cancer gastrique.*

Les anémies hypochromes sont fréquentes au cours du cancer gastrique. HARTFALL et LEEDS en rapportent trois cas absolument typiques. Pour expliquer l'apparition d'une telle anémie, on a pensé aux hémorragies petites mais répétées, à l'alimentation défectueuse du fait de la tumeur, et surtout aux troubles gastriques déterminés par l'achlorhydrie gastrique dans la résorption du fer alimentaire.

Dans notre travail, nous rapportons un cas d'anémie hypochrome chez une femme atteinte de cancer de l'estomac, cliniquement et radiologiquement diagnostiqué, et qui, pourtant, n'était pas achylique (obs. 38).

Néanmoins, les modifications de la sécrétion gastrique, associées au cancer de l'estomac, semblent jouer un rôle important dans la production de l'anémie rencontrée quelquefois dans cette maladie.

La seule différence existant entre les anémies achyliques essentielles et les anémies cancéreuses

semble être constituée par le fait que, pour les premières, on ne connaît pas le facteur déclenchant l'achylie, tandis que pour les secondes, ce facteur occupe le premier plan du tableau clinique.

Anémies au cours des autres cancers viscéraux.

Elles sont, en général, hypochromes et ne s'accompagnent pas d'altération de la sécrétion gastrique. Nous en rapportons deux cas (obs. 39, 40), l'un au cours d'un cancer du poumon, l'autre au cours d'un cancer utérin.

Signalons, cependant, que certains cancers peu volumineux peuvent être responsables d'une anémie de type pernicious évoluant rapidement. Tel est le cas d'un cancer de la queue du pancréas rapporté par LAUBRY et MARCHAL dans leur traité des « Maladies du sang ».

Les anémies au cours des métastases cancéreuses médullaires.

Elles se différencient surtout par la présence, dans le sang, d'un grand nombre de globules rouges nucléés et par une réaction leucocytaire due, en somme, à une hyperplasie de l'appareil hématopoïétique. AUBERTIN les range dans le cadre des anémies myéloïdes : les tumeurs secondaires agiraient sur les organes hématopoïétiques au même titre que les tumeurs primitives de la moelle. Ces anémies ne s'accompagnent pas habituellement d'achylie ni d'achlorhydrie gastrique.

LES ANÉMIES DE LA GROSSESSE

Elles font figure d'entité morbide. Elles ne se produisent que pendant la grossesse et leur guérison est possible en quelques semaines après l'expulsion du fœtus.

On considère qu'il y a deux sortes d'anémies de la grossesse. Les anémies hypochromes et les anémies hyperchromes.

Elles ont été toutes deux très bien étudiées par STRAUSS et CASTLE. De leurs travaux, il ressort que ces anémies s'accompagnent presque toujours d'une absence d'acide chlorhydrique dans le suc gastrique avec retour à la normale après l'accouchement. Sur 36 cas étudiés STRAUSS et CASTLE ont noté 30 anémies hyperchromes et 6 anémies pernicieuses.

L'anémie hypochrome gravidique :

Il est démontré que le commencement d'une anémie hypochrome idiopathique est fréquemment en rapport avec une grossesse (WINTROBE : 17 % des cas, FOWLER et BARER : 2 cas sur 11).

Aussi plusieurs auteurs ont considéré l'anémie de la grossesse qui s'accompagne fréquemment d'achlorhydrie et de glossite, et l'anémie hypochrome essentielle comme deux affections identiques. Nous croyons savoir aujourd'hui que cette théorie n'est pas fondée et que seuls, les facteurs étiologiques sont communs aux deux anémies.

Constatant en effet l'efficacité des hautes doses de fer sur leurs 50 malades atteintes d'anémie hypochrome de la grossesse CASTLE et STRAUSS concluent à une déficience martiale conditionnée par les modifications du suc gastrique.

FOWLER et BARER pensent aussi que la similitude de ces deux affections et l'apparente transition de l'une à l'autre indiquent certainement le même trouble. A leur avis, le fer serait perdu dans l'anémie essentielle par la menstruation, tandis que dans la grossesse, les exigences du fœtus entraîneraient une perte relative de l'apport martial.

Enfin l'achlorhydrie présente dans ces deux affection, serait cause d'une absorption défectueuse du fer et expliquerait ainsi l'évolution transitoire des anémies hypochromes de la grossesse.

L'Anémie Hyperchrome Gravidique.

Elle est moins fréquente que l'anémie hypochrome. On a incriminé au début une auto-intoxication gravidique en raison de l'action bienfaisante de l'expulsion du fœtus, mais cette hypothèse n'est plus admise aujourd'hui. CASTLE et STRAUSS ont rapporté 5 cas d'anémie pernicieuse de la grossesse qui se sont accompagnés de mégaloctose, et ont très bien répondu à l'hépatothérapie ou à des mixtures « viande — suc gastrique ». Ces cas ayant été complètement guéris par l'accouchement les auteurs concluent qu'il s'agissait probablement d'une perte temporaire non seulement de la sécrétion gastrique

mais aussi du facteur intrinsèque antianémique qui réapparaîtrait plus ou moins rapidement après la délivrance.

Pour WINTROBE et ses collaborateurs, le développement de l'anémie pernicieuse s'expliquerait par l'utilisation du principe antianémique maternel par le fœtus. Ce dernier en effet, ne produirait pas à leur avis, de principe hémopoïétique puisqu'il n'y a pas d'interréaction entre le suc gastrique et un facteur alimentaire. Cette interprétation est très discutée et on sait que certains auteurs prétendent avoir découvert un pouvoir anti-anémique de l'extrait de foie fœtal.

LES ANÉMIES POST-HÉMORRAGIQUES

Ce sont des anémies consécutives à des pertes brutales et abondantes de sang, ou bien à des pertes chroniques, peu abondantes et répétées de sang.

Les premières sont réalisées généralement par les traumatismes et nous ne nous y arrêterons pas.

Les secondes sont bien plus intéressantes. Parmi toutes les anémies, elles sont peut-être les plus fréquentes, les causes tant physiologiques que pathologiques d'hémorragies étant nombreuses. Elles sont toujours hypochromes.

Nous avons vu le rôle important que FOWLER et BARER attribuent aux pertes sanguines menstruelles régulières dans la production de l'anémie hypochrome idiopathique.

L'exagération des menstruations peut aussi entraîner l'apparition d'une anémie hypochrome sans altération de la sécrétion gastrique.

Les plus intéressantes de ces anémies par hémorragies chroniques sont cependant les *Anémies Hémorroïdaires*. Elles sont surtout intéressantes par leur fréquence et parce qu'elles peuvent revêtir complètement l'allure de l'anémie hypochrome idiopathique sans toutefois présenter d'achlorhydrie. Il est bon d'indiquer que LAVATELLI n'a jamais observé d'achylie chez les nombreux malades hémorroïdaires qu'il a examinés. Nous mêmes rapportons 4 observations d'anémies hémorroïdaires dans lesquelles le tubage gastrique ramena indifféremment un suc gastrique normal, légèrement hypochlorhydrique ou même hyperchlorhydrique. (Observations 41, 42, 43, 44). La sécrétion gastrique ne joue alors aucun rôle dans la production des anémies hémorroïdaires. La pathogénie de ces anémies est plutôt expliquée par les pertes de sang répétées qui entraînent une diminution des dépôts de fer emmagasiné dans l'économie.

Il en est de même dans d'autres cas d'hémorragies pathologiques. Nous rapportons justement 2 cas d'anémie post-hémorragique dans lesquels le tubage gastrique a montré un suc normal. L'une de ces anémies succédait à une hémorragie de la délivrance, (Observation 46) l'autre à des hématuries discrètes (Observation 45), mais répétées depuis très longtemps.

Dans toutes ces anémies le traitement de la cause,

auquel était associée parfois une thérapeutique martiale, suffit à ramener le nombre des globules rouges à un chiffre normal.

ANÉMIES D'ORIGINE VISCÉRALE

Les légions viscérales qui s'accompagnent le plus souvent d'anémie sont celles qui atteignent :

— Le tube digestif.

— Le foie.

— Le rein.

Moins fréquentes sont les anémies qui surviennent au cours de certaines affections de l'appareil Cardio-Vasculaire.

1°. — *Les anémies d'origine digestive.*

Nous ne reviendrons pas sur les anémies qui apparaissent au cours des *Gastrites Achyliques*. Ces dernières, nous l'avons vu semblent être le substratum anatomique des anémies hyperchromes et hypochromes essentielles.

Nous insisterons plutôt sur les anémies survenant au cours des rétrécissements du tube digestif et surtout sur la Sprue ainsi que sur les Rectocolites Ulcéreuses d'évolution maligne.

a) *L'anémie au cours des rétrécissements intestinaux.*

Au cours des rétrécissements intestinaux il est

assez fréquent de rencontrer une anémie hyperchrome. Cette anémie survient tardivement, et pour TIXIER elle serait redevable au passage dans le sang d'une substance hémolysante.

Cependant on a remarqué que ces affections s'accompagnent souvent d'achylie, de glossite et de symptômes nerveux et on s'est demandé d'abord s'il ne s'agissait pas d'une absence de sécrétion de facteur intrinsèque tout comme dans la maladie de BIERMER. Mais on s'est aperçu que l'efficacité des extraits administrés par voie parentérale contrastait avec l'action nulle de ces extraits administrés oralement. C'est alors qu'on a soulevé l'hypothèse d'un manque d'absorption du principe hémopoïétique ou de sa destruction au niveau de la lésion intestinale. C'est l'hypothèse la plus généralement admise actuellement.

b) *L'anémie de la Sprue.*

La Sprue est une maladie de cause inconnue se manifestant par une glossite douloureuse, avec diarrhée grasseuse, par insuffisance de résorption des graisses. D'où le nom de Stéatorrhée idiopathique qu'on lui donne. On l'appelle maladie Coeliaque quand des troubles du métabolisme du Calcium lui sont associés.

Elle s'accompagne généralement d'une Anémie Pernicieuse hyperchrome macrocytique qu'il est difficile de différencier hématologiquement et surtout

cliniquement de la maladie de BIERMER (Ramon SUAREZ, COSTA MANDRY, FAIRLEY, CASTLE et RHOADS).

Un symptôme cependant prête à discussion : l'état du suc gastrique. Les résultats publiés sont en effet variables : REED aurait trouvé une hyperchlorhydrie, mais la plupart des auteurs reconnaissent que, quand il n'y a pas chlorhydrie normale, il y a hypo ou achlorhydrie.

CASTLE et RHOADS rapportent 100 cas de Sprue parmi lesquels ils trouvent 50 cas ayant de l'acide chlorhydrique dans leur suc gastrique, 20 autres cas où l'acide est apparu après injection d'histamine et 30 cas enfin avec une achlorhydrie histamino-résistante.

Hamilton FAIRLEY trouve aussi de l'acide chlorhydrique dans 70 % des cas. Mac LESTER au contraire note une achlorhydrie presque constante au cours de la Sprue et en fait le lien commun avec l'anémie de BIERMER dont elle se différencierait uniquement par les troubles diarrhéiques.

Pour Hamilton FAIRLEY l'achlorhydrie apparaît en même temps que la maladie et la sécrétion acide normale tendrait à se rétablir graduellement après guérison. C'est dans les cas d'achylie permanente, dit-il que plusieurs années après la disparition des signes de Sprue, il a vu apparaître une anémie mégalocytaire.

CHEVALLIER et MOUTIER ont trouvé dans deux cas de Sprue tropicale une achlorhydrie histamino

résistante avec une anémie hyperchrome qui devient hypochrome après traitement par le foie. Dans les 2 cas la paroi de l'estomac était lisse.

Les théories pathogéniques qui tendent à expliquer l'apparition de la Sprue sont nombreuses.

Certains auteurs ont voulu voir dans sa production un trouble du métabolisme du Calcium, une affection parathyroïdienne.

HANSEN a montré que la diminution de la quantité du Calcium organique était simplement le résultat de l'inassimilation des corps gras. Il a démontré en outre que peuvent être attribuables à la même cause des troubles par carence en vitamines liposolubles A et D. Enfin il a supposé que les troubles d'aspect scorbutiques et pellagreuX qui apparaissent parfois au cours de la Sprue, sont liés à une inabsorption des vitamines C et B.

Les découvertes de CASTLE et les résultats thérapeutiques obtenus dans la Sprue ont donné une autre orientation aux théories pathogéniques de l'anémie dans la Sprue.

On sait en effet que comme l'Anémie de BIERMER, la Sprue répond très bien à l'opothérapie hépatique et à la cure de WHIPPLE (CASTLE et RHOADS, KESSLER). On connaît aussi l'action remarquable de la vitamine B et de la levure autolysée sur cette anémie.

A la lumière de ces résultats on a cru pouvoir attribuer la Sprue à une carence en facteur extrinsèque :

1° L'action curatrice de la levure de bière riche en vitamine B² ou de la « Marmite » dans la Sprue ;

2° La présence d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique, et

3° La démonstration de l'existence du facteur intrinsèque dans la sécrétion gastrique de certains malades atteints de Sprue, semblaient confirmer cette hypothèse.

Mais cette hypothèse repose sur l'identité apparente de la vitamine B² et du facteur extrinsèque. Nous savons actuellement que cette identité n'est pas nettement établie.

Il est donc impossible de déterminer actuellement l'élément de la « Marmite » qui stimule l'hématopoïèse, ni comment cet élément est apparenté au principe antianémique de l'extrait hépatique.

Essayant d'expliquer la similitude de l'anémie, de la Sprue et de celle de la maladie de BIERMER, CASTLE et RHOADS ont proposé 3 mécanismes possibles de la « déficience conditionnée » qui probablement est à l'origine de l'anémie de la Sprue.

a) Il y aurait manque de facteur extrinsèque dans le régime alimentaire.

b) Il s'agirait d'un manque de facteur intrinsèque dont ils ont démontré l'absence dans le suc gastrique de quelques malades atteints de Sprue. (CASTLE, TOWNSEND et HEATH). Nous avons vu certains auteurs affirmer le contraire.

c) Ou bien encore il y aurait une difficulté appa-

rente de l'absorption des substances hématopoiétiques par le tractus gastro-intestinal. VAUGHAN et HUNTER plaident en faveur de cette dernière hypothèse et précisent bien qu'il ne s'agit pas d'une perte directe de facteur essentiel par la diarrhée. En somme, le problème est encore à résoudre. On ne peut tirer qu'une seule impression nette, c'est qu'il s'agit d'une carence de principe hémopoiétique provenant de l'inter-réaction du suc gastrique normal et du muscle de bœuf, d'une « déficiencia conditionnée ».

Cependant, dans beaucoup de cas il a fallu que CASTLE et RHOADS ajoutent au traitement, du citrate de fer ammoniacal pour obtenir une amélioration satisfaisante. Il en a été souvent de même quand après un traitement par l'extrait hépatique, l'anémie hyperchrome est devenue hypochrome.

Dans un petit nombre de cas d'ailleurs, ces auteurs auraient trouvé une anémie hypochrome sur laquelle la thérapeutique martiale aurait été efficace sans toutefois améliorer les signes gastro-intestinaux de l'affection. La « Marmite » au contraire serait restée sans effet.

c) *Anémie de la Rectocolite Ulcéreuse maligne.*

La Rectocolite ulcéreuse maligne est une affection caractérisée par l'apparition d'ulcérations plates typiques sur la muqueuse du rectum et du colon sigmoïde, ulcérations de cause inconnue et qui s'accompagnent parfois de diarrhée séreuse, plus souvent de selles hémorragico-purulentes. Cette affec-

tion s'accompagne généralement d'une anémie d'allure perniciosiforme avec le plus souvent une valeur globulaire supérieure à l'unité.

Nous rapportons dans notre travail les observations de deux cas typiques de Rectocolite ulcéreuse maligne dont l'intérêt est accru par la présence chez ces deux malades d'une achlorhydrie totale.

Chez l'une de nos malades qui présentait une anémie plutôt isochrome, l'apparition du syndrome rectocolique se fit sous nos yeux et devait emporter la malade malgré tous les traitements antianémiques. (Observation 47).

Chez la deuxième, au contraire, l'anémie était franchement hyperchrome et l'institution d'un traitement hépatique, dirigé contre l'anémie sans traitement local, entraîna une guérison rapide non seulement du syndrome hématologique mais aussi des phénomènes rectocoliques. (Observation 48).

Nous rapprocherons de nos cas l'observation de SEILHAN, BAUMEL et SERRE dans laquelle il s'agissait d'un homme de 21 ans qui présentait une « polypose rectocolique avec syndrome d'anémie pernicieuse secondaire » et qui évolua vers la mort après échec de tous les traitements antianémiques.

Il est curieux de constater qu'au cours de ces affections rectocoliques idiopathiques il existe parfois un syndrome pernicleux avec modifications du côté de la sécrétion gastrique. On est en droit de se demander si les affections sanguines et rectales ne

sont pas les manifestations d'une même cause, ou si elles sont deux affections tout à fait indépendantes, évoluant chacune pour leur propre compte, et jouant l'une pour l'autre le rôle de facteur d'aggravation.

Les faits semblent plaider en faveur de la première hypothèse, d'autant que l'institution d'un traitement par le foie de veau a amené la guérison non seulement d'un des cas que nous rapportons mais aussi de quelques autres cas de rectocolites ulcéreuses idiopathiques qui s'accompagnaient d'achylie gastrique sans modifications sanguines.

Nous terminerons l'étude des anémies d'origine digestive en rapportant un cas d'anémie hypochrome apparue chez une jeune fille, actuellement en observation, présentant depuis trois mois une constipation alternant avec des selles muco-purulentes et peu abondantes, et chez laquelle l'examen rectoscopique fit faire le diagnostic de tumeur villeuse. Le tubage gastrique montra chez elle une hyperchlorhydrie très marquée.

2° *Les anémies des néphrites.*

Il existe fréquemment au cours des néphrites une anémie grave concomitante oscillant aux environs de 5.000.000.

Parmi toutes les néphrites, c'est la néphrite chronique azotémique qui est habituellement responsable des anémies les plus intenses.

Ce sont en général des anémies normocytiques et isochromes. Certains auteurs rapportent cependant des cas d'anémie hypochrome normocytaire au cours des néphrites.

Ces anémies s'accroissent habituellement avec l'augmentation de l'insuffisance rénale et l'élévation du taux des substances uréogènes contenues dans le sang. Ce sont ces constatations qui ont fait considérer, par la plupart des auteurs l'anémie des néphrites comme étant sous la dépendance d'une diminution de l'activité hématopoïétique due à la toxicité du milieu (CECCONI, PARSONS, KLEMPERER, OTANIMISKE et OTTO, AUBERTIN).

Mais depuis la découverte du rôle hématopoïétique de l'estomac dans certaines anémies, quelques auteurs se sont attachés à étudier la qualité du suc gastrique dans les anémies des néphrites.

BIERNACKI, VON NORDEN, LERST et WELKMANN ont montré que dans environ 60 % des cas de néphrite s'accompagnant d'anémie, il y avait hypochlorhydrie gastrique. Mais ils n'en ont tiré aucune conclusion.

TOWNSEND, MASSIE et LYONS fournissent au contraire une interprétation qu'ils appuient sur les trois constatations suivantes :

1° Le parallélisme existant entre le degré de l'anémie et le degré de la rétention uréogène.

2° L'existence dans le sang, au cours des néphrites chroniques, d'un degré d'acidité directement proportionnel à la rétention azotémique et par consé-

quent d'une diminution consécutive du bicarbonate plasmatique.

3°. Les résultats qu'ils ont obtenus par l'analyse du suc gastrique et le dosage du bicarbonate plasmatique chez 41 malades atteints de nephrite avec anémie. Ils ont trouvé une diminution de l'acide chlorhydrique libre de l'estomac concordant avec un abaissement du taux de bicarbonate plasmatique. Ils ont confirmé ainsi les découvertes de APPERLY et CRABTREE, selon lesquelles, la formation de l'acide chlorhydrique libre dans l'estomac est liée au contenu en bicarbonate du plasma sanguin.

D'une telle corrélation entre l'abaissement de la fonction rénale, le développement de l'anémie normocytaire et l'apparition d'une hyperchlorhydrie, TOWNSEND et ses collaborateurs ont déduit que l'hypoacidité gastrique amène indirectement, par insuffisance d'action dans le métabolisme normal des aliments ingérés et dans l'absorption du fer, une déficience en matériel de construction nécessaire à une formation suffisante de globules rouges et à la production de l'hémoglobine.

Ils éliminent par ailleurs la possibilité d'expliquer l'anémie des néphrites par une augmentation de l'hémolyse, une augmentation de la perte du sang ou encore une insuffisance d'action du système hématopoïétique.

Ils basent la négation de ce dernier processus, qu'expliquerait une déficience de la moëlle osseuse, sur la découverte qu'ils ont faite d'une moëlle

osseuse d'apparence normale ou hyperplastique. On sait que le contraire a été affirmé par ISAACS qui trouve dans la néphrite chronique une moëlle osseuse aplastique.

TOWNSEND et ses collaborateurs expliquent ainsi par un trouble de la sécrétion gastrique la nature parfois réfractaire de cette anémie à la thérapeutique martiale.

Cependant, contrairement aux affirmations de ces auteurs, CHEVALLIER et MOUTIER apportent trois cas d'anémie chez les malades atteints de néphrite chronique azotémique et dont la teneur en acide chlorhydrique du suc gastrique était normale ou exagérée.

Nous mêmes rapportons les observations de 3 malades atteintes de néphrite et d'anémie. Toutes trois avaient un suc gastrique normal ou hyperchlorhydrique.

Chez l'une de nos malades qui avait une néphrite albuminurique et une anémie fortement hypochrome, le suc gastrique était normal. Chez elle, le traitement martial amena une amélioration considérable, alors que les autres traitements dirigés surtout contre la néphrite, avaient échoué. (Observation 49).

Chez une autre (Observation 50) atteinte de néphrite chronique azotémique, l'anémie était sensiblement isochrome et s'accompagnait d'un suc gastrique légèrement hyperchlorhydrique.

La troisième enfin (Observation 51) qui présentait une amylose rénale et une anémie très fortement

hypochrome, avait un suc gastrique très hyperchlorhydrique.

Le mécanisme de l'anémie dans les néphrites, n'est donc pas encore suffisamment éclairé.

3° *Anémie au cours des Cirrhoses du Foie.*

Les cirrhoses du foie, ont le sait, s'accompagnent généralement d'une anémie plus ou moins marquée.

A côté des anémies très fréquentes qui accompagnent ces affections, on distingue les anémies hyperchromes macrocytiques et les anémies hypochromes microcytiques.

Nous ne nous étendrons pas sur les *Anémies isochromes* qui, d'ailleurs, ne s'accompagnent en général d'aucune altération de la sécrétion gastrique. Signalons cependant que le contraire peut exister : nous rapportons à l'observation 57 le cas d'une malade atteinte de Cirrhose hypertrophique avec anémie isochrome. L'examen du suc gastrique avait montré une achlorhydrie totale.

Nous insisterons au contraire, sur les 2 autres formes qui ont pris un intérêt nouveau depuis la découverte du rôle du tissu hépatique comme réservoir du principe anti-pernicieux, et depuis la connaissance de l'action spécifique du foie de veau cru dans la maladie de BIERMER, et du fer à hautes doses dans l'anémie hypochrome essentielle.

a) *Les anémies hyperchromes macrocytiques .*

Elles sont signalées depuis très longtemps. GRAM,

HAYEM, BABONNEIX et TIXIER en rapportent de nombreux cas. Mais c'est surtout depuis 1932 que les observations ont paru plus nombreuses. (SCHULTEN, et MALAMOS, GAMNA, WINTROBE et SHUMAKER, GOLDHAMER, WRIGHT, VAN-DUYN, FELINGER et KLIMA).

Certains auteurs mêmes (ROSENBERG et WALTERS) n'ont pas hésité à conclure que l'anémie était presque la règle au cours des cirrhoses du foie. Mais BENHAMOU et NOUCHY dans un article récent, précisent que dans une statistique de 34 cas, ils n'ont trouvé que 8 observations d'anémie franchement hyperchrome et macrocytique.

Dans la plupart des observations publiées, l'analyse du suc gastrique montrait une chlorhydrie sensiblement normale ou à peine abaissée. Mais ROSENBERG et WALTERS, dans onze cas de leur statistique et Du Bois dans une observation récente, ont trouvé une achlorhydrie totale.

Nous rapportons dans notre travail 5 observations d'anémie hyperchrome dans lesquelles le suc gastrique était sensiblement normal. (Observations 53 à 56). Dans nos observations comme dans celles des autres auteurs, les extraits hépatiques ont déterminé une crise réticulocytaire avec augmentation du nombre des globules rouges et parfois même une amélioration de la cirrhose.

Pour expliquer l'apparition d'une pareille anémie hyperchrome, certains auteurs ont invoqué une atteinte grave du foie empêchant la mise en réserve du facteur antipernicieux gastrique.

L'absence d'achylie gastrique, la présence dans ce suc gastrique du facteur intrinsèque de CASTLE (WINTROBE), les expériences de WHIPPLE et ROBBSCHEIT-ROBBINS, de WILKINSON et KLEIN, de ISAACS et STURGIS, démontrent que le foie cirrhotique ne contient plus le principe antipernicieux : tous les éléments réunis amènent à considérer l'anémie macrocytique des cirrhotiques comme une véritable anémie de BIERMER par défaut d'emmagasinement hépatique du principe de CASTLE.

b) Les anémies hypochromes microcytiques.

On a cru d'abord qu'elles étaient l'apanage des cirrhoses compliquées d'hémorragies. Mais on s'est rendu compte que les anémies franchement hypochromes et microcytiques apparaissaient en dehors de toute hémorragie et étaient plus rares que les anémies hyperchromes. Au cours de ces anémies le chiffre de la chlorhydrie est habituellement normal. Nous rapportons un cas semblable. (Observation 58).

Il existe cependant des cas où on trouve en même temps qu'une anémie hypochrome cirrhotique, une achlorhydrie gastrique histamino-résistante. BENHAMOU et NOUCHY l'ont signalé récemment dans un cas.

Aussi peut-on se demander s'il s'agit d'une déficience de la fonction martiale du foie, ou d'une anémie hypochrome essentielle associée à une cirrhose hépatique.

Dans un cas comme dans l'autre, la thérapeutique martiale donne le plus souvent de merveilleux résultats.

4° *Anémies au cours des affections cardiovasculaires.*

Sous ce titre, nous traiterons les anémies au cours de l'endocardite maligne et celles qui apparaissent chez les malades atteints d'artério-sclérose.

a) *L'Anémie au cours de l'endocardite maligne lente.*

Habituellement l'anémie qui accompagne l'endocardite maligne revêt l'allure d'une anémie pernicieuse dont elle se distingue par la leucocytose à polynucléaire. Elle domine souvent le tableau clinique au point de masquer l'affection causale. Classiquement, elle ne s'accompagne d'aucune altération gastrique. Au contraire, dans les 2 cas d'endocardite maligne que nous rapportons, l'anémie domine la scène ; elle est du type hypochrome avec, dans les 2 cas, achlorhydrie gastrique histamino-résistante. Elle réalise ainsi le tableau classique de la chloroanémie secondaire qui, selon la définition de HAYEM, désigne l'association d'un syndrome chlorotique typique et d'une maladie infectieuse, que cette maladie soit la cause de la chlorose ou bien sa complication. Il est d'ailleurs presque impossible de se décider sans idée préconçue pour l'une ou l'autre interprétation (CHEVALLIER). C'est ce qui se produit pour la malade de l'observation n° 59. Quant

à l'autre malade (Observation 60), ce fut l'autopsie seulement qui nous révéla l'existence de lésions d'endocardite maligne végétante.

Aussi est-on en droit de se demander le rôle que joue l'achylie dans la production de cette anémie au cours d'une endocardite maligne. L'achylie est-elle une conséquence de l'endocardite ou un facteur d'aggravation ? Nous ne saurions y répondre d'autant plus qu'elle n'est pas d'apparition classique au cours de l'endocardite maligne.

Nous avons cru utile de rapporter ces 2 cas en raison de leur similitude et du problème qu'ils soulèvent. Ils sortent en effet de la banalité qu'offrent en général les observations d'anémies secondaires à une affection cardiaque.

b) *L'anémie au cours de l'artério-sclérose.*

On sait que l'existence d'une hypertension et d'un épaissement des artères inhibe l'action des facteurs hémopoïétiques. On sait aussi que le scorbut et la pélagre, qui sont dues à des carences vitaminiques, se développent plus facilement chez les artérioscléreux. Ces constatations conduisent MINOT et MURPHY à suggérer que des vaisseaux anormaux comme ceux de l'artériosclérose entraînent une mauvaise absorption des matériaux nécessaires à l'élaboration des globules rouges et deviennent ainsi un facteur de production des maladies par carence consécutive à une mauvaise distribution du sang et des éléments qu'il transporte dans les tissus.

En outre, l'artériosclérose limiterait également l'efficacité du traitement aussi bien par le foie, que par le fer et les vitamines. C'est pourquoi il serait nécessaire de donner des doses plus grandes de l'acteur manquant pour obtenir des résultats intéressants chez les artérioscléreux.

On ne signale pas habituellement de troubles de la sécrétion gastrique chez les artérioscléreux.

Nous rapportons une observation d'anémie hypochrome essentielle (n° 21) chez une artérioscléreuse de 80 ans, mais nous pensons qu'il s'agissait d'une simple coïncidence.

III. — LES ANÉMIES SECONDAIRES AU COURS DES MALADIES DU SANG ET DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

Nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre, non seulement les anémies secondaires aux maladies du sang et du système hématopoïétique, mais ces maladies elles-mêmes.

Sans revenir sur les anémies primitives qui ont fait le sujet de quelques paragraphes précédents nous étudierons dans l'ordre suivant :

Les érythroblastoses,

Les Leucémies,

L'Agranulocytose,

Le Purpura,

L'hémophilie.

Les maladies des ganglions,

Les maladies de la rate,

Les maladies de la moëlle osseuse,

Les maladies du système réticulo-endothélial.

LES ERYTHROBLASTOSES

Les Erythroblastoses représentent un groupe de maladies constitutionnelles et familiales dont les 2 variétés les mieux individualisées sont l'ictère grave familial du nouveau né et la maladie de COOLEY ou anémie Méditerranéenne. Elles sont caractérisées par la persistance anormale ou la réviviscence dans le sang des cellules de la série rouge de type embryonnaire, c'est-à-dire des mégalosblastes et des érythroblastes. En outre, la résistance globulaire est augmentée. L'anémie erythroblastique a été décrite par COOLEY qui en a fait une affection congénitale. WHIPPLE et ses collaborateurs sont enclins à supposer une défectuosité congénitale de la moëlle osseuse. LENDORFF précise qu'il s'agirait d'un état latent de diathèse hématique, d'une altération de l'erythropoièse et non pas d'un hyperfonctionnement.

COOLEY rapporte un cas très intéressant d'anémie erythroblastique avec achlorhydrie totale. Il s'agis-

sait d'un jeune enfant : « Charles, âgé de 4 ans, est conduit à l'hôpital pour anémie, splénomégalie et ictère. La maladie a commencé il y a un an par de la faiblesse et de l'inappétence. A l'examen pratiqué le 12 décembre 1928 on constate une paleur prononcée avec ictère de faible intensité. La denture est en retard. Souffle systolique du cœur. La rate est augmentée de volume et dépasse le rebord costal de trois travers de doigt.

L'examen du sang montre un nombre de globules rouges à 2.640.000 et un nombre de globules blancs à 11.200. L'équilibre leucocytaire donne : Polynuetro : 38 ; grands monos : 18 ; Lympho : 35 ; Eosino : 1 ; normoblastes : 8 ; anisocytose, poikilocytose. Résistance globulaire très augmentée, hyperbilirubinémie indirecte. A l'examen du sang, à l'état frais, on trouve des hématies en forme de croissant. A l'analyse du suc gastrique il y a achlorhydrie totale ».

Nous rapportons dans notre travail l'observation (N° 61) d'une femme de trente deux ans qui présentait les signes de l'anémie érythroblastique de l'adulte et un tableau sanguin semblable à celui du cas de COOLEY. Malgré un traitement radiothérapique rapidement institué, cette femme décédait. A l'analyse son suc gastrique s'était révélé normal.

Précisons, à ce propos, qu'il n'existe dans notre esprit aucune confusion entre la maladie de COOLEY et l'érythroblastose de l'adulte qui se rapproche plutôt du groupe des maladies leucémiques.

LES LEUCÉMIES

Comme on l'a vu dans l'historique, malgré sa rareté, la participation de l'estomac dans les leucémies peut ne pas être sans importance.

Il n'est pas classique évidemment de décrire des troubles de la sécrétion gastrique au cours de ces affections.

Cependant, il est facile de concevoir pour la leucémie myéloïde comme pour la leucémie lymphoïde qui sont toutes deux caractérisées par une hyperleucocytose considérable, qu'une infiltration leucémique des viscères, quelquefois constatée, puisse atteindre plus particulièrement la muqueuse gastrique. Elle pourrait engendrer ainsi une altération de la sécrétion gastrique.

Les leucémies s'accompagnent en général d'une diminution des globules rouges, diminution plus constante dans la leucémie myéloïde, mais d'un degré non en rapport avec l'importance de la leucémie. Ces anémies d'allure plutôt hypochrome, sont expliquées habituellement à la fois par un processus hémolytique exprimé par les lésions du foie et de la rate, et une lésion médullaire.

Toutefois, il existe une forme spéciale où l'anémie pernicieuse est associée à une leucémie réalisant la leucanémie des auteurs allemands, d'évolution aigüe et fatale.

Nous rapportons dans notre travail 4 cas de leucémies :

Chez 2 de nos malades qui présentaient en même temps qu'une leucémie lymphoïde, un chiffre de globules rouges sensiblement normal, le suc gastrique s'est montré quasi normal (Observation 62 et 63).

Dans un autre cas (Observation 64) de leucémie lymphoïde également, associé à une anémie isochrome à 2.800.000 globules rouges, le suc gastrique montra au contraire une hyperchlorhydrie manifeste.

Le quatrième cas est de beaucoup le plus intéressant (Observation 65). Il s'agit d'une femme de 63 ans qui présentait une subleucémie myéloïde accompagnée d'une anémie à 2.770.000 globules rouges, sensiblement hyperchrome, avec absence totale d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique après injection d'histamine. Malgré un traitement hépatique, cette femme décédait 4 jours après son hospitalisation.

C'est sur ce cas que nous voulons amener la discussion :

S'agissait-il d'une anémie et d'une leucémie interdépendantes ou de deux 2 affections évoluant chacune pour leur propre compte ? Était-ce une anémie primitive associée à une leucémie, ou une anémie secondaire à une infiltration leucémique de l'estomac. Le problème n'a pu être résolu.

Il ressort de l'étude de ce cas, une impression de malignité, de rapidité d'évolution qu'il n'est peut-être pas insensé de rattacher à l'existence de cette insuffisance digestive.

Il devient donc nécessaire de rechercher méthodiquement l'état du suc gastrique au cours des leucémies. En effet, la constatation d'une achylie fera adjoindre à la thérapeutique de la leucémie un traitement antianémique qui, sans transformer le pronostic fatal, pourra peut-être permettre de conserver plus longtemps un état général satisfaisant.

L'AGRANULOCYTOSE

C'est une affection sanguine bien individualisée par SCHULTZ, évoluant le plus souvent vers une terminaison fatale. Elle s'accompagne généralement de lésions ulcéro-nécrotiques prédominant sur la muqueuse bucco-pharyngée. Elle se caractérise essentiellement par des altérations sanguines et médullaires consistant en une disparition quasi-complète des éléments granuleux de la série blanche. La leucopénie est constante. Il n'y a habituellement pas de diminution parallèle du nombre des globules rouges, mais par contre il y a concordance entre l'état du sang et celui de la moëlle osseuse.

Le problème pathogénique de l'agranulocytose est loin d'être éclairci. Il apparaît bien que l'Agranulocytose n'est qu'un syndrome ressortissant à de multiples causes dont toutes sont loin d'être élucidées.

Les syndromes agranulocytaires appartiennent au cadre nosologique des myéloses et plus spécialement des myéloses aplastiques.

Il n'est pas classique de trouver au cours d'une agranulocytose une altération de la sécrétion gastrique.

Nous rapportons à l'observation n° 66 le cas d'une malade morte d'agranulocytose dont le suc gastrique était nettement hyperchlorhydrique.

LE PURPURA

Le purpura caractérisé hématologiquement par un signe essentiel, la diminution des plaquettes, peut revêtir plusieurs aspects cliniques. Il peut ne représenter qu'un épiphénomène au cours d'une intoxication. Il peut, au contraire, constituer à lui seul une entité clinique.

L'étude du suc gastrique au cours de cette affection n'a pas été encore réalisée ou du moins nous ne l'avons trouvée nulle part dans la littérature. On relève pourtant des cas de purpura gastrique essentiel, mais le tubage gastrique ne semble pas avoir été pratiqué.

Nous rapportons un cas de purpura chronique à forme digestive (Observation 67) et chez lequel le tubage gastrique nous a montré une hyperchlorhydrie nette. Chez cette malade, existait une anémie relevant très certainement des hémorragies répétées. Signalons pourtant qu'il peut exister des cas où il est difficile de faire la part qui revient aux hémorragies dans la production des anémies si fréquentes

au cours du purpura. C'est dans ces cas d'intrication des 2 syndromes qu'il serait très intéressant de rechercher la qualité du suc gastrique.

L'HEMOPHILIE

C'est une affection de la crase sanguine héréditaire transmise par les femmes et atteignant électivement les hommes.

Elle se caractérise hématologiquement par un temps de coagulation prolongé.

Elle s'accompagne souvent d'une anémie liée probablement aux pertes sanguines répétées.

Nous avons recherché systématiquement les modifications du suc gastrique au cours de cette affection dans la littérature, mais en vain.

MALADIES DES GANGLIONS

Il n'est pas dans notre intention de passer en revue toutes les adénopathies.

Nous ne nous occuperons que des adénopathies qui, d'allure primitive, semblent frapper électivement le système lymphopoiétique et retentir ainsi sur le tableau sanguin.

Ainsi sont éliminées d'emblée les adénopathies symptomatiques. Restent les adénopathies primitives.

1° Parmi les adénopathies aiguës d'allure primitive on distingue 2 affections.

a) *L'Adénolymphoïdite aiguë bénigne ou angine à monocytes*, affection caractérisée par une adénopathie cervicale, une angine et une monolymphocytose sanguine sans anémie.

b) *La maladie de Nicolas FAVRE*, qui ne semble pas avoir de retentissement particulier sur l'état du sang.

Ces 2 affections ne s'accompagnent pas habituellement de trouble de la sécrétion gastrique.

2° *Les adénopathies chroniques d'allure primitive*. Nous laisserons de côté les adénopathies localisées qui semblent relever le plus souvent des infections tuberculeuses, syphilitiques ou d'une métastase cancéreuse.

Plus intéressante sont les adénopathies chroniques diffuses dont la constatation fait penser à une leucémie ou à une maladie de HODGKIN.

Nous avons déjà envisagé les leucémies.

Quant à la maladie de HODGKIN elle occupe actuellement une autre place dans la nosologie et nous l'étudierons plus loin.

Nous citerons enfin pour mémoire les tumeurs bénignes des ganglions, et les lymphocytes bénins qui sont d'un diagnostic difficile et ne s'accompagnent pas de modifications du suc gastrique.

Il existe une autre forme primitive de prolifération ganglionnaire diffuse d'évolution maligne en

dehors des métastases secondaires à un cancer viscéral. Elles sont constituées par les sarcomes ganglionnaires dont les variétés histologiques nombreuses se rattachent soit à la lignée lymphoïde (Lymphosarcome), soit à la lignée réticulo-endothéliale (réticulo-sarcome). Il faut reconnaître en effet, que l'étude des ganglions lymphatiques et surtout du système lymphoïde doit être rapprochée de celle du système réticulo-endothélial dont les éléments sont encore plus épars que ceux du tissu lymphoïde avec lequel il est bien souvent intriqué. Nous verrons d'ailleurs que, dans une affection particulièrement fréquente, la maladie de HODGKIN, l'atteinte des deux tissus est étroitement mêlée.

Dans aucune étude de sarcome ganglionnaire nous n'avons relevé d'analyse du suc gastrique.

MALADIES DE LA RATE AYANT UN RETENTISSEMENT SANGUIN

Nous voulons parler des affections spléniques isolées qui s'accompagnent d'une anémie.

Nous retiendrons dans ce cadre très limité les anémies spléniques hémolytiques et l'anémie de la maladie de BANTI. Entre ces 2 affections décrites par BANTI, les rapprochements sont troublants, notamment le fait qu'une splénectomie a sur les 2 affections une influence des plus nettes. Ce sont en général des anémies isochromes s'accompagnant de leu-

copénie et qui relèvent d'une processus hémolytique.

Il n'a pas été signalé d'altération particulière de la sécrétion gastrique au cours de ces 2 affections.

Nous signalerons cependant qu'il existe une anémie spéciale, bien individualisée dont nous rapportons quelques observations et qui s'accompagne d'une achylie gastrique : c'est l'anémie de PENDE qui répond très bien à l'hépatothérapie et que l'on considère comme une forme splénomégaly de la maladie de BIERMER.

MALADIES DE LA MOELLE OSSEUSE

La moëlle osseuse est le tissu formateur des éléments figurés du sang, c'est-à-dire que sa pathologie est intimement liée à celle du sang lui-même.

Nous avons déjà envisagé divers aspects du sang qui résultent du syndrome d'hyperfonctionnement ou d'hypofonctionnement médullaire (leucémies, anémies, agranulocytose, etc...).

Nous dirons un mot des *Anémies Achrestiques* ; ces anémies que WILKINSON rattache à l'Anémie Pernicieuse sont caractérisées par un tableau hématologique d'anémie pseudo-aplastique, mais la ponction sternale révèle une moëlle hyperplastique avec mégalo blastes. Ces anémies seraient dues à un défaut d'utilisation par la moëlle osseuse du facteur

antianémique de l'estomac et elles ne s'accompagnent pas d'achylie.

Restent les tumeurs de la moëlle osseuse.

Nous ne reviendrons pas sur les tumeurs secondaires d'origine métastatique.

Il existe des tumeurs primitives qui s'accompagnent de modifications sanguines. Ce sont : les myélomes multiples qui peuvent entraîner une anémie grave appelée parfois par les classiques Anémie Pernicieuse et qui ne s'accompagnent pas d'altération de la sécrétion gastrique ; le réticulo-sarcome d'EWING et le chlorome enfin pour lesquels on ne retrouve pas, dans la littérature, une étude du suc gastrique.

MALADIES DU SYSTEME RETICULO-ENDOTHELIAL

Trois maladies semblent actuellement entrer indiscutablement dans le cadre des maladies du système réticulo-endothélial :

La maladie de GAUCHER,

La maladie de NIEMAN-PICK,

La maladie de HODGKIN.

La maladie de GAUCHER et surtout la maladie de NIEMAN-PICK sont fort rares. En outre, on ne signale pas dans la littérature de modification quelconque de la sécrétion gastrique.

La maladie de HODGKIN est de beaucoup la plus intéressante. C'est elle que nous étudierons.

LA MALADIE DE HODGKIN

C'est une maladie qui apparaît aujourd'hui comme très fréquente, comme l'une des plus fréquentes parmi les affections qui intéressent les ganglions.

Elle est caractérisée anatomiquement par une transformation du tissu lymphoïde avec polymorphisme lymphocytaire et par une prolifération du tissu réticulo-endothélial qui aboutit à la constitution d'une cellule monstrueuse : la cellule de STERNBERG.

Cliniquement elle se manifeste par des adénopathies non symétriques et par des poussées évolutives fébriles, avec une splénomégalie modérée et souvent un prurit intense.

Du point de vue hématologique on trouve surtout une éosinophilie sanguine avec absence constante de toute formule leucémique. Elle s'accompagne en général d'une anémie légère, très rarement d'une anémie grave. Les modifications du nombre des globules rouges ne méritent d'être retenues comme anormales que si elles sont très importantes.

Nous avons vu au cours de l'historique qu'il existe une forme digestive de la maladie de HODGKIN et c'est au cours de ces formes digestives qu'on a noté une anémie plus marquée que de coutume. Cette forme est loin d'être exceptionnelle et mérite d'être

systématiquement recherchée. Elle est sans doute la localisation principale des formes extraganglionnaires de la maladie de HODGKIN. Cependant, l'affirmation de la nature hodgkinienne des lésions de la muqueuse digestive doit être pleine de prudence.

Nous avons observé 6 cas de lymphogranulomatose maligne que nous rapportons. (Observations 68 à 73).

Parmi ces 6 cas l'étude du suc gastrique nous a révélé une achlorhydrie chez deux d'entre eux. L'un de ces deux cas (Observation 68) s'accompagnait d'une anémie à tendance hyperchrome, l'autre (Observation 69) avait un chiffre de globules rouges aux environs de la normale.

Parmi les 4 autres cas non achlorhydriques, deux présentaient un nombre normal d'hématies (70, 71) tandis que les deux autres, s'accompagnaient d'une anémie assez intense, isochrome chez l'un, plutôt hyperchrome chez l'autre. Les résultats sont comme on le voit, très disparates :

Dans un cas il y a achlorhydrie et anémie légèrement hyperchrome, dans un autre il y a achlorhydrie sans anémie, dans un troisième enfin il y a anémie hyperchrome sans achlorhydrie. Les 3 autres cas ne présentent rien d'inaccoutumé.

Devant de pareilles constatations, il est difficile de conclure à une relation de l'achylie gastrique observée, avec la maladie de HODGKIN ou avec l'apparition de l'anémie.

Deux questions se posent :

L'achylie est-elle une conséquence d'une infiltration hodgkinienne de la muqueuse gastrique, et par conséquent le témoin de l'absence de sécrétion du facteur intrinsèque de CASTLE ? Il serait intéressant dans ce cas d'examiner systématiquement le suc gastrique des malades atteints de lymphogranulomatose maligne et d'y rechercher la présence du facteur anti-pernicieux.

On peut aussi se demander si l'achylie n'est pas sous la dépendance d'une manifestation essentielle telle qu'une maladie de BIERMER, et si elle n'évolue pas parallèlement à la maladie d'HODGKIN et tout à fait indépendamment d'elle.

Bien que nous tendons à penser que cette deuxième hypothèse est la plus vraisemblable, les résultats obtenus chez nos malades ne nous permettent pas de conclure dans un sens ni dans l'autre.

IV. — LES POLYGLOBULIES

Ce sont des affections caractérisées par une augmentation du chiffre des globules rouges au-dessus de 5.500.000. Nous passerons sous silence les fausses polyglobulies pour ne considérer que les polyglobulies essentielles et secondaires, qui sont dues

toutes deux à une production exagérée de globules rouges par la moelle osseuse.

LES POLYGLOBULIES SECONDAIRES OU COMPENSATRICES

Elles sont de causes connues et facilement décelables, et ne durent classiquement qu'autant que leurs causes persistent.

Elles peuvent apparaître au cours de certaines cardiopathies ou au cours d'une artérite pulmonaire le plus souvent consécutive à une bronchopathie ou une pneumopathie chronique, réalisant ainsi la maladie d'AYERZA ou le tableau devenu classique des « Cardiaques noirs ». Ces polyglobulies relèveraient d'un obstacle à l'hématose qui entrainerait par une réaction de défense de l'organisme, une augmentation du tissu oxydable. On l'a signalée au cours de certaines cirrhoses mais on ne sait pas dans ce cas quel est le mécanisme exact de sa production. On s'est demandé s'il ne s'agissait pas d'une maladie de VAQUEZ antérieure, qu'une cirrhose viendrait mettre en évidence, ou bien vraiment d'une polyglobulie causée par la cirrhose du foie. Des observations ont été fournies en faveur des deux hypothèses par les auteurs.

Enfin il existerait des polyglobulies d'origine nerveuse centrale où l'augmentation des globules rou-

ges semblerait être la conséquence d'une altération de la région infundibulo-hypophysaire.

Quoiqu'il en soit, comme nous l'avons vu au cours de l'historique, ces polyglobulies secondaires s'accompagnent de l'avis de la plupart des auteurs d'une hyperchlorhydrie gastrique.

Dans notre travail nous rapportons 7 cas de polyglobulies secondaires : 5 par artérite pulmonaire, le 6^e au cours d'une cirrhose alcoolique et le dernier concernant un jeune malade chez lequel la polyglobulie était associée à une atrophie musculaire progressive de CHARCOT MARIE et à une névrite optique. Tous ces cas s'accompagnent d'une hyperchlorhydrie plus ou moins accusée (Observations 74 à 80).

Fait intéressant chez tous nos malades, excepté chez un tuberculeux pulmonaire mort rapidement et chez le jeune malade dont la polyglobulie était associée à des syndromes neurologiques, la phénylhydrazine administrée régulièrement, entraîna une amélioration manifeste, non seulement de la polyglobulie, mais des signes cliniques associés, tout comme s'il s'agissait d'une maladie cryptogénétique. Même chez le cirrhotique où l'on pouvait craindre qu'elle soit contre indiquée, la phénylhydrazine fut parfaitement tolérée.

LA POLYGLOBULIE PRIMITIVE OU MALADIE DE VAQUEZ

Elle s'oppose classiquement aux polyglobulies

précédentes. Elle est de cause mystérieuse. Elle s'accompagne fréquemment de troubles digestifs et l'hyperacidité gastrique a été donnée comme un symptôme assez constant par de nombreux auteurs. Il n'en fallait pas davantage pour que certains auteurs (MORRIS, SCHIFF et FOULGER) considèrent la maladie de VAQUEZ comme l'inverse de l'anémie de BIERMER, et la regardent comme étant due à un excès de facteur intrinsèque.

L'hypersécrétion de ce facteur, déterminant une hyperactivité érythroblastique de la moelle osseuse, expliquerait d'une façon générale la formation de la maladie de VAQUEZ. Nous avons vu les arguments divers émis pour ou contre cette hypothèse.

Nous mêmes, rapportons une observation de maladie de VAQUEZ caractéristique dont le suc gastrique était nettement hyperchlorhydrique. (Observation 81).

*
**

Mais nous avons voulu voir ce qui se passait au niveau de l'estomac après traitement par la phénylhydrazine et diminution des globules rouges.

Nous avons constaté dans les 2 cas où nous avons fait cette recherche une diminution très nette de l'acidité du suc gastrique au point qu'il est devenu hypochlorhydrique. Dans le premier cas (Observation 76) il s'agissait d'une artérite pulmonaire ; dans le deuxième cas il s'agissait de la maladie de VAQUEZ. Le nombre de cas est évidemment insuffisant pour établir une opinion, mais si la diminution de l'acidité gastrique est très compréhensible dans la

polyglobulie secondaire, il n'en est pas de même dans la maladie de VAQUEZ ; à moins que des travaux n'arrivent à démontrer que l'hyperchlorhydrie gastrique, dans la maladie de VAQUEZ, n'est qu'une conséquence de la polyglobulie.

Observations

MALADIES DE BIERMER

OBSERVATION I

Le nommé Hadj Ali R., indigène de 62 ans, entre salle Laveran le 12 décembre 1936 pour amaigrissement, asthénie, ictère, température et douleurs abdominales.

A l'examen, on découvre chez ce malade une *arythmie complète*.

Le laboratoire décèle en outre l'existence d'une anémie de Biermer incontestable, à 1.030.000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 1,30.

Le tubage gastrique, pratiqué chez ce malade le 16 décembre 1936, donnait les résultats suivants :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

Le malade a refusé de se soumettre au traitement et est sorti, sur sa demande, quelques jours après son hospitalisation.

OBSERVATION II

La nommée P. J..., détenue de 47 ans, entre salle Maillot pour dyspnée et œdème semblant en rapport avec une cardiopathie. Depuis quelques mois, asthénie, troubles gastro-intestinaux, troubles paresthésiques, sensation de

coupures douloureuses au niveau des joues et de la langue.

A l'examen, on constate une pâleur terreuse, des conjonctives subictériques, un œdème prenant le godet aux membres inférieurs ; on compte 50 pulsations à la minute ; l'auscultation révèle un souffle systolique intense au foyer aortique, un souffle plus doux, également systolique, au foyer mitral. La tension artérielle est normale. Le foie est gros et donne le reflux hépato-jugulaire.

La langue n'est pas décapillée, les réflexes sont normaux, le sens des vibrations est aboli aux deux jambes. Le signe de Romberg est positif, mais sans abolition du réflexe pupillaire à la lumière. Le signe de Babinski se fait en extension. En somme, il s'agit d'un syndrome tabétopyramidal.

Les trois disciplines clinique, radiologique et électrocardiographique, associées aux recherches de laboratoire, amènent au diagnostic de Bradycardie par dissociation auriculo-ventriculaire, chez une malade présentant une neuro-anémie progressive ou maladie de Biermer (forme camouflée).

Chez cette malade, le tubage gastrique montrait une achylie absolue :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

La cure de Whipple, et l'administration de foie de veau cru entraînèrent chez cette malade qui avait une anémie à 1.220.000 globules rouges et une valeur globulaire de 1,80, une amélioration très notable. Au huitième jour, la courbe réticulocytaire avait atteint son sommet et le nombre des hématies était passé à 4.750.00 en moins de deux mois et demi.

OBSERVATION III

R..., femme de 49 ans, entre salle Maillot le 10 octobre 1935 pour néphrite chronique albuminurique et hypertensive.

Mais bientôt devaient apparaître de nouveaux symptômes : vertiges, fourmillements au niveau des doigts, sensation de feu sur la langue, fatiguabilité marquée, crises diarrhéiques et surtout pâleur intense et progressive intéressant muqueuses et téguments.

A l'examen, en dehors de cette pâleur intense et de battements vasculaires extrêmement marqués le long du cou à droite, il existe des signes d'auscultation cardio-vasculaire : un souffle systolique au foyer mitral se propageant vers l'aisselle, un souffle systolique au foyer aortique à propagation vasculaire. Au niveau des vaisseaux on constate un thrill. La tension artérielle est élevée. Le foie est gros. Il existe un léger œdème blanc, mou, indolore, gardant le godet au niveau des malléoles.

Les autres examens ne révèlent rien de bien particulier. Ce n'est que la pratique systématique des examens de laboratoire qui permet de poser, sur ce fond de néphropathie chronique, le diagnostic de maladie de Biermer (forme camouflée) avec une anémie hyperchrome à 930.000 globules rouges.

Le tubage gastrique pratiqué montre une achlorhydrie absolue, avec une légère acidité totale.

Le traitement par le foie de veau cru institué immédiatement a amené une pluie réticulocytaire caractéristique au neuvième jour et une augmentation du nombre des globules rouges. Deux mois après le début du traitement, le nombre était à 4.720.000.

OBSERVATION IV

Le nommé Gue..., 49 ans, entre salle Laveran le 4 janvier 1937 pour splénomégalie.

Les examens cliniques et de laboratoire permettent de faire le diagnostic de tuberculose pulmonaire associée à une maladie de Biermer à 1.360.000 globules rouges. La valeur globulaire est de 1,28.

L'analyse du suc gastrique de ce malade donnait les résultats suivants :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0.20	0.20
pH	7.0	7.0	6.6	6.6

Le traitement par le foie de veau et les extraits hépatiques fut institué et entraînait, le 12 février, un accroissement du nombre des globules rouges. La pluie réticulocytaire fut longue à se produire. Mais l'amélioration se manifesta surtout par une augmentation du poids de 10 kgs en moins de deux mois. C'est alors qu'on traita avec succès ce malade par la collapsio-thérapie. Sur sa demande, il sortait le 18 mai, considérablement amélioré.

OBSERVATION V

Madame L... présente depuis longtemps un souffle systolique au foyer aortique dû à une aortite athéromateuse. L'affection s'accompagnait de dyspnée et la malade était soumise, à juste titre semblait-il, à un traitement cardiaque qui paraissait l'améliorer.

A partir d'un certain moment, des troubles psychiques la préoccupèrent. Il lui était difficile de penser, de soutenir son attention ; elle devenait émotive, triste. Enfin, elle présentait des paresthésies au niveau des membres inférieurs et supérieurs, et se plaignait d'engourdissement à ces mêmes niveaux.

C'est alors que son entourage s'aperçut qu'elle pâlisait de jour en jour et qu'on fût appelé à pratiquer un examen de sang qui révéla une anémie hyperchrome à 2.750.000 globules rouges, avec mégalocytose et hyperbilirubinémie. Aussitôt, le traitement par le foie de veau fut institué et entraîna rapidement une crise réticulocytaire nette et une augmentation parallèle du nombre des globules rouges à 5.320.000.

Le tubage gastrique avait montré chez cette malade une achlorhydrie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0.10	0.10
pH	7.4	7.0	6.6	6.6

OBSERVATION VI

Le nommé B..., 67 ans, entre dans le service pour anémie grave que les examens de laboratoire étiquettent anémie de Biermer à 690.000 globules rouges avec valeur globulaire de 1,45.

Immédiatement mis au foie de veau, le malade s'améliora à vue d'œil. L'augmentation du nombre des globules rouges commença dès le début du traitement et la crise réticulocytaire apparut au 13^e jour.

Le tubage gastrique avait montré une achylie totale :

H	o	o	o	o
A.T	o	o	o	o
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

OBSERVATION VII

Le nommé S..., 35 ans, indigène, entre salle Laveran le 15 décembre 1936 pour augmentation considérable du volume de son abdomen, s'accompagnant d'une grande asthénie. A l'examen, hépato-splénomégalie considérable. Les examens de laboratoire ont fait poser le diagnostic d'anémie de Biermer type Pende à 1.210.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1,24.

Le traitement par le foie de veau, institué immédiatement, devait amener une pluie réticulocytaire nette mais tardive (au 18^e jour), comme on le constate souvent dans ce type d'anémie. L'amélioration se manifestait, d'un autre côté, par une prise de poids d'environ 13 kgs en moins de quatre mois.

Le tubage gastrique pratiqué le 7 janvier, c'est-à-dire après la crise réticulocytaire, donnait les résultats suivants :

H	o	o	o	o
A.T	o	o	o	o
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

OBSERVATION VIII

M..., femme indigène de 40 ans, entre salle Maillot le 17 février 1936 pour une entérite chronique qui remonte à un an et se manifeste par une émission de selles fréquentes et liquides contenant souvent des ascaris. A l'examen, malade très amaigrie, au teint pâle, terreux.

La langue est large, pâle, dépapillée, rasée.

La muqueuse buccale offre un aspect nacré. Les autres appareils ne présentent rien de particulier. L'examen des selles, montrant de très nombreux œufs de tricocephales, pouvait faire errer quelque temps le diagnostic, mais les recherches de laboratoire faites systématiquement affirmaient une maladie de Biermer.

Ce diagnostic devait être confirmé par l'épreuve du traitement (foie de veau cru) qui amenait une plue réticulocytaire caractéristique au 9^e jour et faisait passer en moins de deux mois le nombre de globules rouges de 1.675.000 (valeur globulaire 1,64) à 4.710.000 (valeur globulaire 1,06).

Le tubage gastrique pratiqué avant le traitement donnait les chiffres suivants :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

OBSERVATION IX

Madame St R..., européenne, 57 ans, entre salle Maillot le 26 mars 1937 pour anémie, anoréxie, faiblesse considérable et amaigrissement extrême.

A l'examen, pâleur ictérique des téguments et des muqueuses, langue décapillée sur les bords.

Cet état durait depuis environ six mois, maintenu tant bien que mal par des injections d'extraits hépatiques et de nombreuses transfusions.

Un tubage gastrique montrant une achlorhydrie avait été pratiqué. Les examens de laboratoire amenaient au diagnostic certain de maladie de Biermer avec une anémie à 885.000 globules rouges et une valeur globulaire de 1,41.

Se refusant à toute thérapeutique et en particulier à l'ingestion de foie de veau cru, la malade décédait quelques jours plus tard. Des troubles neurologiques étaient alors apparus, réalisant le syndrome de Lichteim.

Un deuxième tubage gastrique pratiqué le 3 avril donnait les chiffres suivants :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.2	7.2	7.2	7.2

OBSERVATION X

Le nommé N..., indigène de 25 ans, entre salle Laveran le 22 septembre 1936 pour asthénie extrême s'accompagnant d'une température à clocher quotidien atteignant parfois 40° ; splénomégalie énorme, la rate dépassant l'ombilic à droite et descendant jusqu'au pubis.

L'investigation clinique et les recherches de laboratoire ont permis, par élimination, d'établir le diagnostic d'anémie de Biermer splénomégalique (type Pende) avec une ané-

mie à 1.080.000 globules rouges et une valeur globulaire de 1,62.

L'épreuve de l'hépatothérapie (foie de veau cru), en entraînant une pluie réticulocytaire assez marquée au septième jour, est venue confirmer le diagnostic.

Chez ce malade, le tubage pratiqué avant le traitement avait montré un achylie totale.

Trois mois après, un deuxième tubage, alors que le nombre des globules rouges était passé à 3.970.000, montrait la persistance de l'achlorhydrie :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.4	7.4	7.0	7.0

OBSERVATION XI

La nommée H..., femme de 30 ans, entre le 19 juin 1935 salle Maillot pour paraplégie complète d'évolution très rapide.

Les examens de laboratoire, associés aux symptômes cliniques, ont fait poser par élimination le diagnostic de syndrome neuroanémique chez une malade atteinte de maladie de Biermer. L'anémie était à 1.100.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1,36.

Le tubage gastrique pratiqué le 8 juillet 1935 donnait les résultats suivants :

H	0	0	0	0
A.T	0.65	0.74	0.88	0.50

La mort est survenue le 12 juillet.

OBSERVATION XII

Le 5 janvier 1936, entre salle Maillot, une européenne de 46 ans, P..., parce qu'elle présente depuis deux semaines une paraplégie flasque apparue brusquement et s'accompagnant de troubles sphinctériens.

La recherche minutieuse de l'étiologie a entraîné par élimination le diagnostic de syndrome neuroanémique confirmé par le laboratoire : il s'agissait, en effet, d'une anémie de Biermer à 2.410.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1,30.

La mort est survenue brusquement après la constatation de phénomènes bulbaires, le dixième jour de son hospitalisation.

Le tubage gastrique avait été pratiqué dans l'intervalle:

H	o	o	o	o
A.T	o	o	o	o

OBSERVATION XIII

Un européen de 58 ans, R..., entre salle Laveran le 14 octobre 1936 pour faiblesse générale qui l'avait obligé à interrompre son travail. Il se plaignait aussi de douleurs thoraciques et de sueurs nocturnes.

Le diagnostic, affirmé par les examens de laboratoire, fut celui d'une anémie de Biermer à 1.660.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1,20.

Le tubage gastrique, pratiqué le 24 octobre 1936, montra une achylie gastrique totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

Le traitement par le foie de veau, commencé le premier novembre, a déterminé, au 8^e jour, une plûie réticulocytaire caractéristique et une augmentation du nombre des globules rouges. En un mois, ce nombre avait atteint le chiffre de 3.260.000.

OBSERVATION XIV

Le nommé M..., indigène de 46 ans, entre le 25 novembre 1936 salle Laveran, pour splénomégalie, céphalée et température légère. Le début de l'affection remontait à un an environ. Depuis cette époque, le malade se plaignait de douleurs dans l'hypocondre gauche et de vomissements alimentaires survenant tous les quatre, cinq jours, sans horaire précis.

A l'examen, on était en présence d'un malade au faciès bouffi, au teint terreux. Les différents examens cliniques pratiqués, associés aux recherches de laboratoire, amenaient au diagnostic d'anémie de Biermer à 1.130.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1,77.

Le tubage gastrique, pratiqué dès son entrée, montrait une achlorhydrie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0,36
pH	7.0	7.0	7.0	6.2

L'administration du foie de veau cru entraîna chez ce malade une augmentation rapide du nombre des hématies et une plûie réticulocytaire caractéristique.

OBSERVATION XV

C... Célestine, 68 ans, européenne, entrée le 2 juin 1937, pour parésie des membres inférieurs et troubles sphinctériens. Par élimination et dépistage minutieux de l'étiologie, nous arrivons au diagnostic de syndrome neuro-anémique chez une malade ayant une anémie de Biermer à 3.100.000 globules rouges avec 1,53 de valeur globulaire.

Le tubage gastrique fut pratiqué le 14 juin 1937. Il montra une achylie totale :

H	o	o	o	o
A.T	o	o	o	o
pH	7.4	7.4	7.4	7.4

Le traitement par le foie de veau fut commencé le 19 juin 1937 ; mais la malade décédait quatre jours plus tard.

OBSERVATION XVI

La nommée M. Françoise, 76 ans, entre le 28 septembre 1937 salle Maillot pour œdèmes des membres inférieurs et asthénie s'accompagnant d'une pâleur extrême des téguments et des muqueuses. L'investigation hématologique faite immédiatement permit de faire le diagnostic d'anémie de Biermer à 1.190.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1,25.

L'analyse du suc gastrique prélevé par tubage montrait une achylie totale :

H	o	o	o	o
A.T	o	o	o	o
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

Le traitement par le foie de veau et les extraits hépatiques institué quelques jours après son entrée, entraîna chez cette malade une amélioration rapide des signes cliniques, une augmentation immédiate du nombre des globules rouges et une pluie réticulocytaire caractéristique. Un mois après le début du traitement, le chiffre des globules rouges était passé à 4.210.000.

OBSERVATION XVII

B... Messaoud, indigène de 40 ans, entre une première fois salle Laveran, le 22 janvier 1936, pour asthénie, expectoration légère et fébricule.

A l'examen, on trouve une splénomégalie modérée. Les recherches de laboratoire montrent qu'il s'agit d'une anémie pernicieuse splénomégalique type Strumpell, à 960.000 globules rouges et 1,30 de valeur globulaire.

Le traitement, instauré dès le diagnostic assuré, entraîna une réticulocytose lentement croissante, comme il est de règle dans cette forme de l'anémie pernicieuse.

La courbe réticulocytaire n'a atteint son sommet que 37 jours après le début du traitement. Le nombre des hématies avait augmenté progressivement pour atteindre, au même moment (16 mars 1936) le chiffre de 3.010.00.

Le tubage gastrique ne fut pratiqué que le 28 mars et donnait les résultats suivants :

H	0	0	0	0
A.T	0.10	0.78	1.10	1.10
pH	7.0	5.8	3.5	3.5

Le malade est sorti le 2 juin 1936.

Il est revenu dans le service le 26 décembre 1936. Le nombre des globules rouges était redescendu à 1.250.000 et la valeur globulaire était de 1.6.

Un nouveau tubage (6 janvier 1937) montrait cette fois une achylie complète :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

Le traitement par le foie de veau, repris immédiatement, entraîna de nouveau une amélioration encore plus rapide et plus complète que la première fois.

Le 17 février 1937, le nombre des globules rouges était passé à 4.640.000.

OBSERVATION XVIII

Une européenne de 60 ans, J... Jeanne, entre salle Maillet le 20 mai 1937, pour faiblesse, anorexie et pâleur extrême, surtout marquée au niveau de la face et des muqueuses.

A l'examen, on découvre une langue de Hunter et une légère hépatomégalie.

Les résultats de laboratoire nous font faire sans hésitation le diagnostic d'anémie de Biermer à 1.410.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1.77.

Le tubage gastrique, pratiqué le 24 mai, révélait une achylie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

Traitée par le foie de veau, cette malade s'améliora rapidement, la langue se repapilla, les téguments se recolorèrent : la crise réticulocytaire fut caractéristique. A sa sortie, le 17 septembre 1937, la malade avait un nombre d'hématies de 5.020.000.

OBSERVATION XIX

La nommée A... Marguerite, européenne de 50 ans, entre salle Maillot le 1er avril 1936 pour troubles de la motilité des membres inférieurs et de la sensibilité profonde. Par élimination, et en présence d'une langue qui, bien que non décolorée, rappelle la langue de Hunter, on soupçonne le diagnostic de syndrome neuro-anémique. Le laboratoire le confirme en montrant l'existence d'une anémie de Biermer à 3.410.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1.53.

Le tubage gastrique, pratiqué le 7 avril, montre une achlorhydrie histamino-résistante :

H	0	0	0	0
A.T	0.25	0.40	0.30	0.30
pH	7.0	6.1	6.8	6.8

La malade est sortie le 18 avril 1936, alors que le traitement par le foie de veau avait déjà déclenché la pluie réticulocytaire. Nous n'avons pas pu suivre la malade.

ANEMIES HYPOCHROMES ESSENTIELLES

OBSERVATION XX

Malade évacuée d'un service de chirurgie où elle était en traitement pour métrorragies, parce qu'elle présente une anémie intense contre laquelle les divers traitements de la métrorragie étaient restés inefficaces.

L'examen du sang montrait alors 1.820.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.68, une réticulocytose à 2 % et tous les signes de l'anémie hypochrome essentielle.

L'institution d'un traitement au protoxalate de fer, uniquement pris à hautes doses, entraîna rapidement une crise réticulocytaire et une augmentation du nombre des globules rouges. Deux mois après, ce nombre était à 4.780.000.

Par ailleurs, les métrorragies avaient totalement cessé.

Chez cette malade, le tubage gastrique avait montré, avant le traitement, une achylie totale.

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

OBSERVATION XXI

S... Laure, 80 ans, entre salle Maillot pour anémie et incontinence des sphincters.

Il s'agit d'une femme qui, depuis plusieurs années, fait

des troubles d'artério-sclérose. La pâleur qu'elle présente est vite expliquée par l'examen du sang qui décèle une anémie hypochrome à 5.410.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.47, et une reticulocytose à 1.95 %.

Les différents examens pratiqués, autant cliniques que de laboratoire, ne mettent en valeur aucun facteur étiologique à l'origine de cette anémie. On la considéra alors comme une anémie hypochrome essentielle et elle répondit très bien au fer à haute dose.

Le traitement entraîna rapidement en effet une crise réticulocytaire au 11^e jour et une augmentation rapide du nombre des globules rouges.

Le tubage gastrique devait confirmer le diagnostic, en montrant une achylie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.4	7.4	7.2	7.2

Actuellement la malade est en bonne santé, dans un hospice de vieillards.

OBSERVATION XXII

Une jeune indigène de 24 ans entre salle Maillot, pour anémie et pâleur de la face augmentant progressivement. Dans les antécédents de la jeune T..., on ne trouve rien. L'examen somatique ne révèle rien non plus.

Des examens de sang, pratiqués immédiatement, montrent une anémie à 1.130.000 avec une valeur globulaire de 0.78.

Les différents examens de laboratoire et l'absence d'étiologie connue, conduisent au diagnostic d'anémie hypochrome essentielle, diagnostic qui cadre bien avec les résultats du tubage gastrique :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

Le traitement martial institué amena chez cette malade une crise réticulocytaire peu élevée mais rapide et une augmentation progressive du nombre des globules rouges. Ce nombre passait à 5.120.000 le 23 décembre 1935.

OBSERVATION XXIII

La nommée Ber..., âgée de 40 ans, entre salle Maillot, le 7 janvier 1936 parce qu'elle avale de plus en plus difficilement. Elle se plaint d'une diarrhée séreuse et cette diarrhée s'accompagne d'un amaigrissement cachectique.

A l'examen, faciès pâle, conjonctives décolorées et non subictériques.

La rate et le foie sont normaux. La langue est rasée, décapillée, comme vernissée au Duco : langue de Hunter typique ; les ongles sont fendillés et déformés en cupule.

Rien aux poumons, rien dans les urines. Au cœur, un souffle systolique intense.

L'examen du sang confirme l'anémie en montrant un abaissement du nombre des globules rouges à 2.490.000, avec une valeur globulaire à 0.70. Le taux des réticulocytes est de 1,5 %.

Nous étions en présence d'une anémie hypochrome d'origine inconnue. Le traitement martial, entrepris immédiatement, donna des résultats étonnants. La crise réticulocytaire à 6,5 % se produisit au 8^e jour. A cette date, le nombre des globules rouges était déjà de 4.090.000. La diarrhée et les autres signes digestifs avaient également disparu.

Chez cette malade, le tubage gastrique, avant et après injection d'histamine, montra une achlorhydrie totale dans tous les tubes.

OBSERVATION XXIV

La nommée S..., indigène, âgée de 35 ans, entre salle Maillot pour anémie grave s'accompagnant de céphalée diffuse mais tenace, de fièvre et de frissons.

En même temps, asthénie, anorexie, amaigrissement.

Du côté de son appareil génital, aménorrhée d'origine indéterminée.

A l'examen, malade pâle, cachectique, aux muqueuses décolorées.

Rien de bien particulier au niveau de chaque appareil, si ce n'est un souffle systolique peu intense à la base.

Attirés par la pâleur anémique de la malade, nous procédons à un examen du sang qui décèle une anémie hypochrome à 2.350.000 globules rouges avec une valeur globulaire à 0.55. Il y avait 1,95 % de réticulocytes.

Il s'agissait d'une anémie hypochrome essentielle.

Le tubage gastrique montra en effet, avant et après histamine, une achylie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

Le traitement martial, institué le 9 janvier, entraîna une crise réticulocytaire au 13^e jour et une augmentation rapide des globules rouges. Le 11 février, la malade sortait entièrement rétablie avec un chiffre de globules à 4.890.000.

OBSERVATION XXV

La nommée Z..., 27 ans, entrée le 13 janvier 1936, pour fièvre, asthénie et tumeur dans l'hypocondre gauche. Cette tumeur existerait depuis sept ans.

A l'examen, malade très amaigrie, d'une pâleur cireuse, aux muqueuses décolorées exsangues, au faciès légèrement bouffi. Dans ses antécédents, aucune histoire d'hémorragies digestives ou autres. Au niveau de son abdomen, une énorme splénomégalie répondant bien à l'adrénaline. Pas d'augmentation de volume du foie. L'examen des autres appareils se montre négatif. A l'auscultation du cœur, cependant, un souffle systolique intense au foyer pulmonaire, à propagations multiples.

La réaction de Wassermann était fortement positive.

Le protocole hématologique montrait une anémie à 2.970.000 globules rouges avec une valeur globulaire à 0.50. La réticulocytose était à 1.85 %.

On se trouvait, en somme, en présence d'une anémie hy-

pochrome sans autre cause apparente qu'une splénomégalie que les différents examens n'avaient pas permis d'étiqueter. On s'arrêta au diagnostic d'anémie hypochrome essentielle d'autant que :

1° Le tubage gastrique montra une achylie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

2° Le traitement par le protoxalate de fer à hautes doses entraîna une crise réticulocytaire marquée, au 10^e jour, et une rapide augmentation du nombre des globules rouges qui, en moins de vingt jours, était passé à 5.010.000, avec une valeur globulaire de 0.99.

ANEMIES FEBRILES AIGUES

OBSERVATION XXVI

La nommée Ch..., 27 ans, entre salle Maillot pour pâleur, asthénie et métrorragie, avec température entre 38° et 40°.

Le début remonte à 12 jours.

La malade présentait déjà, depuis sa puberté, des règles irrégulières dans leur apparition mais très prolongées, pendant huit jours.

Depuis 12 jours sont apparues des hémorragies spontanées faites de sang rouge. Ces hémorragies ont entraîné l'apparition d'une pâleur intense. En somme, il existait des si-

gnes d'anémie chez une femme fiévreuse qui présentait des hémorragies continues.

L'examen des différents appareils ne révéla qu'une petite splénomégalie.

Il n'y avait pas de lésions hémorragiques au niveau du fond-d'œil.

L'investigation hématologique décéla une anémie légèrement hypochrome à 1.440.000 globules rouges, avec un taux de reticulocytes de 1,7 %.

On trouva dans le sang une hyperbilirubinémie indirecte à 2,5 unités VAN DEN BERG. Par la suite, devait apparaître un épanchement séreux dans la plèvre, épanchement qui céda d'ailleurs facilement à la ponction, alors que l'anémie rétrocédait au traitement par le foie de veau cru et l'hépacrine. La crise reticulocytaire se produisait en effet au 10^e jour et les globules rouges augmentaient assez rapidement en nombre. Le 24 janvier 1938, la malade sortait complètement guérie, avec un chiffre normal de globules rouges et une valeur globulaire un peu supérieure à l'unité. Il s'agissait probablement d'une anémie fébrile aiguë chez laquelle le tubage gastrique montrait une acidité normale :

H	0	0.75	0.75
A.T	0.30	2.10	2.10
pH	6.6	3.0	3.0

OBSERVATION XXVII

La malade B..., âgée de 32 ans, entre le 5 juin 1937 salle Maillot, avec une température en plateau, à 39°, et une pâleur cireuse. Rien dans ses antécédents.

A l'examen, en dehors de cette pâleur, on trouve une décoloration des muqueuses, un foie débordant le rebord des fausses côtes et une rate grosse palpable débordant de 2 à 3 travers de doigt également, le rebord des fausses côtes.

L'hémoculture et le séro-diagnostic sont négatifs. Dans le sang, les examens de laboratoire décèlent une anémie à 810.000 globules rouges avec un valeur globulaire à 1.23. Le taux des reticulocytes est de 2.3 %. La température s'abaisse dès l'institution du foie de veau et la malade sortit apparemment guérie le 14 juin 1937, la rate et le foie ayant repris leur volume normal.

Chez cette malade, le tubage gastrique pratiqué le 10 juin montra une acidité très légèrement supérieure à la normale :

H	0	0	1.25	2.18
A.T	0.40	0.70	2.10	3.05
pH	6.4	6.0	2.0	1.8

Il s'agissait, sans aucun doute, d'une anémie fébrile aiguë.

OBSERVATION XXVIII

La nommée A... entre le 9 mars 1937, salle Maillot. Auparavant, la malade était salle Dubois (Maternité) pour vomissements apparus au cours de sa grossesse. A son entrée dans le service, la malade est très pâle, décolorée. A l'examen, on découvre un foie débordant de trois travers de doigt, et une très grosse rate dépassant verticalement le

rebord des fausses côtes de 23 cm. et s'étalant transversalement sur une largeur de 12 cm.

La température oscillait autour de 38. Il n'y avait rien dans les urines. L'urée sanguine était à 0.30. Le Wasserman et le Heicht étaient positifs. Le protocole hématologique montra une anémie à 1.325.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1.12 et une reticulocytose à 3 %.

L'institution du traitement par le foie de veau cru entraîna très rapidement une régression de la rate et une amélioration considérable de l'état général.

Cependant, la température se maintenait aux environs de 38°, mais la crise reticulocytaire nette apparaissait au 8^e jour, et le nombre de globules rouges augmentait progressivement.

Il s'agissait donc bien d'une anémie fébrile aiguë.

Le 9 avril, la malade, qui avait été mise à l'hépacrine, est évacuée sur la Maternité.

Le tubage gastrique, pratiqué le 15 mars, avait montré chez cette jeune femme, une hyperchlorhydrie légère :

H	traces	1.10	2.04	2.70
A.T	1.10	1.90	2.40	3.30
pH	4.0	2.0	1.6	1.6

OBSERVATION XXIX

La nommée A... Fatma, 35 ans, est évacuée de la Maternité dans un état désespéré. A son entrée salle Maillot, elle était d'une pâleur cadavérique, avait une haleine fétide et des lésions de gingivite. Elle présentait depuis quelques jours des vomissements abondants et acqueux.

L'urée sanguine était à 0.81. La tension artérielle abaissée à 10-1.

A l'examen, on découvrait une énorme hépato-splénomégalie.

La température oscillait entre 38 et 39°.

Un examen de sang pratiqué immédiatement montrait une anémie à 755.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.99 et une reticulocytose à 0.95 %.

Le traitement par le foie de veau et l'hépacrine entraîna une grosse amélioration clinique et hématologique.

Le nombre des globules rouges augmenta rapidement (3.510.000 en moins de 40 jours), et la crise reticulocytaire se produisit au 20^e jour.

Les différents examens cliniques et ceux de laboratoires, ainsi que l'évolution et la réponse au traitement, confirmaient le diagnostic d'anémie fébrile aiguë, qui avait été posé à l'entrée de la malade.

Le tubage gastrique avait montré chez elle une hyperchlorhydrie marquée dans tous les tubes :

H	0.82	0.95	2.42	2.65
A.T	1.75	2.10	2.85	3.10
pH	2.4	2.4	1.6	1.6

ANEMIES MACROCYTIQUES HYPERCHROMES LEVURO-CURABLES

OBSERVATION XXX

K... Nedjma, femme de 48 ans, évacuée de la Maternité

parce qu'elle avait présenté, dans les suites d'un avortement spontané du troisième mois, une anémie grave que ne justifiaient pas les pertes sanguines. Rien dans les antécédents chez cette femme amaigrie, très pâle, qui avait déjà eu quatre grossesses à terme ; rien n'expliquait la persistance de cette anémie en dehors d'un paludisme ancien.

A l'examen, hépatosplénomégalie légère.

Pas de signes neurologiques. Fond-d'œil normal. Pas de fièvre. Bordet-Wasserman négatif.

Ajoutons que c'était une femme pauvre, se nourrissant surtout de farine, mangeant rarement de la viande ou des légumes frais ; mais l'alimentation variée du régime hospitalier n'avait pas amélioré son anémie.

Le protocole hématologique nous montra une anémie à 1.800.000 globules rouges, avec une valeur globulaire à 1.20. Le caractère essentiel de cette anémie était une macrocytose particulièrement élevée à 7^m 68. La reticulocytose était à 1.8 %. Le chiffre des globules blancs à 6.100. Pas de troubles de la crase sanguine. Le médullogramme était normal, sans mégaloblastose.

Les extraits hépatiques injectables associés au fer à hautes doses, ne donnèrent aucun résultat clinique ni hématologique.

La levure de bière, au contraire, à la dose de 10 grammes matin et soir, entraîna une augmentation nette de la réticulocytose au 6^e jour. En même temps, le chiffre des globules rouges s'élevait à 3.800.000, douze jours plus tard. Cliniquement, la malade était considérablement améliorée.

Le tubage gastrique pratiqué avant tout traitement montrait une hyperchlorhydrie assez marquée :

H	0.45	0.75	2.15	3.6
A.T	1.17	1.55	3.05	3.85
pH	3.0	2.4	1.6	1.4

Il s'agissait, sans aucun doute, d'une anémie hyperchrome levuro-curable, type Lucy WILLS.

OBSERVATION XXXI

C... Pierre, 43 ans, a fait depuis quatre ans plusieurs séjours à l'hôpital, pour une anémie qui se traduisait cliniquement par de l'asthénie, de la dyspnée au moindre effort, de la fatigue, au point que bientôt tout travail devint impossible. Quand il entra, pour la deuxième fois, la pâleur jaunâtre, l'amaigrissement, la dépression physique et intellectuelle, nous frappèrent encore davantage. Pas de splénomégalie, ni d'hépatomégalie, ni de ganglions. Souffle anémique de la région précordiale. Pas de signes neurologiques. Fond d'œil normal. Pas de fièvre.

Le chiffre de globules rouges était de 2.470.000, avec une valeur globulaire de 1.10, une réticulocytose de 1.45%, un chiffre de globules blancs de 8.200.

La crase sanguine paraissait normale, mais l'échelle érythrocytométrique montrait qu'il s'agissait d'une anémie macrocytique avec déplacement vers la droite de la courbe de PRICE JONES.

Devant cette anémie nettement macrocytique et pour laquelle aucun antécédent pathologique, ni syphilitique, ni paludéen, ni parasitaire quelconque, ne servait de piste à l'étiologie, on se demanda si on ne pouvait incriminer une carence alimentaire. On écarta toutes possibilités d'anémie

de BIERMER par une ponction sternale : le médullogramme était normal.

Le malade fut mis au traitement. Mais ni une alimentation variée et substantielle, ni la cure de foie de veau cru, ni les extraits hépatiques associés au protoxalate de fer, ni l'acide ascorbique ne donnèrent de résultats. Seule, la levure de bière amena, au 10^e jour, une élévation des réticulocytes. A partir de ce moment, le chiffre des globules rouges monta régulièrement pour atteindre, deux mois plus tard, 5.020.000. Il s'agissait donc bien d'une de ces anémies décrites par Lucy WILLS sous le nom d'anémie macrocytique tropicale.

Le tubage gastrique pratiqué avant traitement avait donné les résultats suivants : acidité normale :

H	0	1.45	1.88	2.52
A.T	1.08	1.85	2.35	3.05
pH	4	2	1.6	1.6

A sa sortie, le malade était littéralement transformé. La guérison se maintient encore actuellement.

OBSERVATION XXXII

La nommée L..., enceinte de sept mois, est évacuée de la Maternité parce qu'elle présente une anémie extrêmement grave à 960.000 globules rouges, avec une valeur globulaire très légèrement supérieure à la normale.

L'examen du sang montre également une macrocytose très nette.

A l'examen, on se trouve en présence d'une malade d'une

pâleur cadavérique dont l'abdomen grévde contraste avec la maigreur du reste du corps.

La malade est mise immédiatement à la levure de bière. Le lendemain, elle fait, dans le service, un accouchement prématuré d'un fœtus d'apparence normale.

Par la suite, la même thérapeutique étant continuée, la malade s'est améliorée à vue d'œil, elle a pris rapidement du poids. Le nombre des globules rouges s'est élevé progressivement et la crise réticulocytaire s'est produite au 8^e jour.

Chez cette malade, qui présentait par conséquent une anémie macrocytique hyperchrome levuro-curable, le tubage gastrique a montré une chlorhydrie normale :

H	0	traces	1.45	1.68
A.T	0.15	1.25	2.20	2.35
pH	6.6	4.0	2.2	2.0

La malade est sortie complètement guérie.

LES ANEMIES PARASITAIRES

OBSERVATION XXXIII

Le nommé T... Ahmed, 16 ans, entre le 23 novembre 1936, parce qu'il présente depuis six mois des poussées thermiques intermittentes pour lesquelles il reçoit des injections de quinine. Cette thérapeutique entraîne la disparition des accès fébriles. Par contre, le malade a vu apparaître, par la suite, de petites poussées d'ictère qui s'ac-

compagnait chaque fois d'une douleur dans l'hypocondre gauche.

Par ailleurs, il aurait énormément maigri.

A l'examen, jeune indigène pâle. Ce qui attire l'attention surtout, c'est la douleur qu'il ressent à l'hypocondre gauche où la palpation décèle une rate un peu grosse, non contractile.

Le malade n'avait plus de fièvre. Il n'y avait pas d'hématozoaires dans le sang.

La formule sanguine montrait, par contre, une anémie à 2.020.000 très fortement hyperchrome, avec une réticulocytose à 3 %.

Un traitement par le cacodylate de soude amena une élévation du nombre des globules rouges. Mais le 8 décembre, on trouve dans le sang du plasmodium Praecox et on met le malade au traitement quinique qui entraîne la sédation des phénomènes cliniques et surtout une nouvelle augmentation du nombre des globules rouges.

Le tubage gastrique avait montré, chez ce malade, une chlorhydrie normale :

H	0	0.58	0.65	0.95
A.T	0.50	0.95	1.10	1.45
pH	6.0	2.8	2.6	2.6

Il s'agissait, en somme, d'une anémie secondaire au cours d'une splénomégalie palustre.

OBSERVATION XXXIV

Le nommé Ahmed B..., 25 ans, présentant une forte splénomégalie, entre salle Laveran le 17 janvier 1937. Dans

ses antécédents, on relève à la fois un ancien paludisme et une syphilis avérée. Le Wasserman et le Heicht sont d'ailleurs fortement positifs. Il n'y a pas d'hématozoaires dans le sang. La pâleur du malade est expliquée par une forte anémie hyperchrome à 2.480.000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 1.61.

Aucune thérapeutique n'a réussi à faire augmenter véritablement le nombre des globules rouges.

Le tubage gastrique montrait, chez ce malade, une hyperchlorhydrie manifeste après histamine :

H	0	0	1.25	3.25
A.T	0	0.20	2.05	3.55
pH	7	6.2	2.2	1.6

Il s'agissait, en somme, d'un malade présentant une anémie secondaire à une splénomégalie d'origine palustre ou syphilitique.

OBSERVATION XXXV

A... Laoufi, 28 ans, entre salle Laveran, pour douleurs au niveau de l'hypocondre droit, irradiant au membre supérieur droit. Douleurs survenant par crises et s'étant accompagnées parfois d'émission de selles sanglantes.

A l'examen, malade pâle, aux muqueuses décolorées. Cet état incite à pratiquer un examen de sang qui décele une anémie hypochrome à 2.350.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.75. Il y avait de nombreux éosinophiles dans l'équilibre leucocytaire.

Le foie dépasse de deux travers de doigt le rebord costal. Tous les autres appareils paraissent indemnes.

Cependant, devant l'histoire des troubles digestifs, on demanda un examen des selles. Cet examen montra, après enrichissement, la présence de nombreux œufs d'ascaris et de rares œufs de tricocéphales.

Le malade fut mis au thymol : on le vit rapidement s'améliorer. Les signes hématologiques s'amendèrent aussitôt : le nombre de globules rouges s'éleva, en une quinzaine de jours, à 3.500.000 et le malade sortit entièrement rétabli au bout de quelques jours.

Son anémie était donc probablement due à la présence d'ascaris dans son intestin. Chez lui, le tubage gastrique avait montré une légère hypochlorhydrie :

H	0	0	0.30	0.30
A.T	0.40	0.40	1.15	1.40
pH	6.6	6.6	2.8	2.8

LES ANEMIES INFECTIEUSES

OBSERVATION XXXVI

La nommée Nou..., âgée de 42 ans, est en traitement, salle Maillot, pour une paraplégie syphilitique d'ERB.

Elle se plaint, en même temps, de quelques troubles digestifs, sa langue est décapillée. La rate est percutable. Ces signes, associés à une pâleur assez marquée, nous incitent à pratiquer un examen hématologique qui révèle une anémie à 2.120.000 globules rouges avec une valeur globulaire à 1.17.

Le traitement anti-syphilitique devait non seulement

améliorer l'état de la malade au point de vue clinique, mais entraîner une augmentation du nombre des globules rouges. Ce dernier passait, en moins d'un mois, à 3.400.000.

Le tubage gastrique montrait, chez cette malade, une acidité normale :

H	0	0	0.10	1.85
A.T	0	0.30	1.25	2.60
pH	7.0	6.5	4.0	1.80

L'anémie que présentait cette malade était donc bien secondaire à la syphilis.

LES ANEMIES CARENTIELLES

OBSERVATION XXXVII

Cl..., européen, soigné en ville pour insuffisance hépatique et troubles vésiculaires, est au régime depuis long-temps. Il fait, en même temps, des troubles psycho-anémiques que son médecin calme par des bains chauds prolongés, au cours desquels le malade se trouve mal.

C'est alors qu'il entre salle Laveran ; à l'examen, on est en présence d'un homme très grand, mais considérablement amaigri. Il est d'une pâleur extrême. Il se plaint d'insomnie et d'agitation.

Dans ses antécédents, on retrouve une ancienne dysenterie. Le malade est un ancien colonial.

Le protocole hématologique révèle chez ce malade une anémie hypochrome à 2.880.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.43.

Chez ce malade, la simple institution d'un régime normalement équilibré entraîna immédiatement une augmentation du nombre des globules rouges et le malade sortait deux mois après son hospitalisation, complètement rétabli et avec un chiffre de globules rouges à 3.720.000.

Le tubage gastrique avait montré une légère hyper-chlorhydrie :

H	0.45	0.73	2.15	3.60
A.T	1.17	1.55	3.05	3.85
pH	3.0	2.4	1.6	1.4

Il s'agissait, en somme, d'une anémie secondaire apparue chez un malade soumis depuis longtemps à un régime carencé.

LES ANEMIES CANCEREUSES

OBSERVATION XXXVIII

La nommée N... entre salle Maillot pour fatigue générale et anémie, le 25 septembre 1937. C'est une européenne de 63 ans ; on est frappé, à l'examen, par un pâleur exagérée des téguments et une décoloration marquée des muqueuses. La langue est décapillée.

Par ailleurs, la malade se plaint de vomissements assez bien rythmés par les repas, et de douleurs sourdes siégeant à l'épigastre mais sans horaire fixe.

Les examens radiographiques de l'estomac, après ingestion de baryte, et l'existence de ces signes cliniques soulè-

vent le diagnostic de cancer gastrique ; mais l'état de la malade restant satisfaisant, on pense plutôt à une syphilis gastrique et on tente un traitement qui reste d'ailleurs sans résultats.

De son côté, l'examen de sang montre une anémie hypochrome à 3.400.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.58 et une réticulocytose à 1.2 %. Les traitements antianémiques par le fer, en particulier, n'amènent aucune modification de ces chiffres.

Le tubage gastrique montrait, par ailleurs, une acidité normale :

H	0	traces	traces	0.90
A.T	0.25	1.25	1.45	2.15
pH	6.6	3.0	2.6	2.0

Une nouvelle radiographie confirmait le diagnostic de néo-gastrique et l'état général allant cette fois plutôt en déperissant, on décide d'intervenir chirurgicalement, mais la malade refuse l'intervention et demande à sortir.

OBSERVATION XXXIX

La nommée Sl..., 40 ans, entre le 23 mai 1936, dans un état de cachexie et d'amaigrissement considérables. A l'examen clinique, on découvre un cancer du col utérin ayant envahi tout le petit bassin.

Le protocole hématologique montrait une anémie à 1.950.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.60.

Le tubage gastrique montrait une hypochlorhydrie :

H	0	0	0.20
A.T	0	0.20	0.56
pH	7.0	6.0	3.2

L'anémie de cette malade était donc probablement secondaire au cancer qu'elle présentait.

La malade décédait le sixième jour de son hospitalisation.

OBSERVATION XL

Le nommé H... Omar, 58 ans, entre salle Laveran pour fatigue générale et douleurs thoraciques.

Un examen minutieux décèle le caractère de ces douleurs qui sont les manifestations d'une compression médiastinale.

Les différents examens cliniques et radiologiques permettent de faire le diagnostic de cancer du poumon à point de départ médiastinal ; tumeur comblant tout le médiastin postérieur et s'accompagnant d'une paralysie de la corde vocale gauche. La muqueuse laryngée est intacte.

Cet état s'accompagnait d'une anémie légère au début mais qui devait s'accroître et prendre les caractères d'une anémie très légèrement hyperchrome à 3.680.000 globules rouges. Chez ce malade, le tubage gastrique fut pratiqué systématiquement et montra une courbe de l'acidité gastrique quasi-normale :

H	0	0	0.88	0.48
A.T	0	0.55	2.10	1.85
pH	7	5.6	2.8	3.6

LES ANEMIES POST-HEMORRAGIQUES

OBSERVATION XLI

Le nommé Ch... Abdelkader, âgé de 45 ans, entre salle Laveran le 19 septembre 1937, pour anémie. A l'examen, on constate la présence d'hémorroïdes externes. Ces hémorroïdes existent depuis quinze ans mais ne saignent que depuis vingt jours. L'examen du sang montre une forte anémie hypochrome.

Le tubage gastrique montre la présence d'une quantité normale d'acide chlorhydrique libre dans le suc gastrique.

Le malade est évacué dans un service de chirurgie.

OBSERVATION XLII

La nommée T... Zohra, femme indigène de 40 ans, entre le 20 janvier 1937, salle Maillot pour hémorroïdes saignantes.

A l'examen, malade extrêmement pâle. Rien au niveau des autres appareils sinon un souffle systolique au foyer pulmonaire. L'examen rectoscopique montre une image typique de Rectite hémorroïdaire saignante.

Le protocole hématologique découvre une anémie à 1.920.000 globules rouges avec une valeur de 0.77.

L'institution de protoxalate de fer entraîna chez cette malade une amélioration sensible. La crise réticulocytaire

apparut le 13^e jour, et le nombre des globules rouges atteint progressivement un chiffre normal.

Le tubage gastrique pratiqué avant le traitement montra une hypochlorhydrie marquée :

H	0	0	0	0.08
A.T	0	0	0.90	1.10
pH	7.2	7.2	6.2	5.4

Il s'agissait, en somme, d'une anémie hypochrome post-hémorragique, chez une femme qui présentait des hémorroides.

OBSERVATION XLIII

Un indigène de 52 ans, A... Mohamed, entre salle Laveran le 1^{er} septembre 1937, pour fatigue générale et asthénie datant depuis bientôt deux ans. Par ailleurs, il offre un teint d'une pâleur terreuse, un peu subictérique. Cet état évolue par crises séparées par des intervalles au cours desquels le malade se sent bien.

Actuellement, son appétit est diminué mais il ne se plaint d'aucun autre trouble fonctionnel. A l'examen, teint terreux, jaunâtre ; muqueuses complètement décolorées ; langue dépolie sur les bords. Souffle anémique violent dans la région précordiale.

En outre, le malade signale une constipation légère et l'examen de son abdomen montre un léger météorisme abdominal. Le foie et la rate sont normaux. On ne découvre pas d'hémorroides externes, mais on constate au rectoscope la présence d'hémorroides internes saignantes.

Il n'en fallait pas plus pour expliquer la pâleur qui se manifestait hématologiquement par une anémie hypochrome à 2.140.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.56.

Le protoxalate de fer n'entraîna pas de grosses modifications et il fallut confier le malade au chirurgien pour voir son état général s'améliorer et son anémie disparaître.

Chez ce malade, le tubage gastrique avait montré une hyperchlorhydrie légère :

H	traces	1.60	2.70
A.T	1.40	2.75	3.20
pH	3.0	2.0	1.6

OBSERVATION XLIV

B... Mohamed, 53 ans, entre à l'hôpital pour hémorragies rectales : hémorragies datant depuis huit ans, faites de sang rouge, terminant la défécation et s'accompagnant de petites procidences hémorroïdaires. Ces hémorragies allant en s'accroissant, le malade se décide à entrer.

Au rectoscope, on voit un gros bourrelet d'hémorroïdes internes procidentes.

A l'examen du malade, pâleur marquée et décoloration des muqueuses. Le foie est gros, la rate normale. Il existe, à la pointe du cœur, un souffle systolique sans propagation, qui disparaît en position assise.

Les autres appareils sont indemnes.

L'examen du sang montre une anémie hypochrome à 1.940.000 globules rouges avec valeur globulaire de 0.77.

Le malade est alors évacué en chirurgie pour intervention. Il revient salle Laveran par la suite et présente alors un nombre de globules rouges déjà augmenté et qui continue encore à s'élever par l'institution d'une thérapeutique mixte hépato-martiale.

Chez ce malade, le tubage gastrique, avant l'intervention, avait montré une légère hyperchlorhydrie :

H	0.58	0.88	2.05	2.05
A.T	1.25	2.40	3.50	3.50
pH	2.6	2.2	1.8	1.8

OBSERVATION XLV

La nommée L... Hortense, 53 ans, est hospitalisée le 13 septembre 1937, pour anémie consécutive à des hématuries peu abondantes mais répétées depuis longtemps ; hématuries que les examens cliniques et radiologiques rattachèrent à une coudure de l'uretère, haut située, par ptose rénale droite. L'examen du sang montrait une anémie hypochrome.

La simple mise au repos, en position inclinée, suffit à améliorer considérablement la malade, alors que tous les autres traitements anti-anémiques avaient échoué.

Le tubage gastrique avait d'ailleurs montré, chez cette malade, une très forte hyperchlorhydrie :

H	0.43	2.90	4.20	4.20
A.T	1.10	3.60	4.90	4.90
pH	3.0	1.8	1.6	1.6

OBSERVATION XLVI

La nommée P... Maria est hospitalisée salle Maillot, le 23 février 1936, pour anémie survenue après une hémorragie de la délivrance.

Le nombre des globules rouges était à 2.670.000 et la valeur globulaire aux environs de l'unité.

Le tubage gastrique montrait une acidité quasi-normale après épreuve à l'histamine.

Après un mois de traitement mixte par le foie de veau, les extraits hépatiques et le fer, la malade était guérie et le nombre des globules rouges était passé à 4.010.000.

LES ANEMIES DE LA RECTOCOLITE ULCEREUSE MALIGNE

OBSERVATION XLVII

Le 20 janvier 1936, la nommée K... Ouria, âgée de 34 ans, entrant salle Maillot, pour douleurs abdominales et diarrhée fétide apparues depuis quatre mois. Selles nombreuses, défécation douloureuse, diarrhée séreuse, claire, sans pus ni fausses membranes. La malade était cependant amaigrie, pâle, et surtout très asthénisée.

A l'examen, intégrité à peu près parfaite de tous les appareils, en dehors des signes qui motivaient son entrée. Le toucher rectal révéla des parois souples. La formule sanguine donnait les résultats suivants : 4.510.000 globules rouges et 0.88 de valeur globulaire.

C'est dans le service que le tableau se modifia. On constata d'abord l'existence d'un énorme bourrelet hémorroïdaire auquel on rattacha les douleurs de la défécation. Puis, le 25 janvier, on vit apparaître un œdème blanc, mou, gardant le godet au niveau du pied gauche. La diarrhée persistait. Le 2 février, l'œdème se bilatéralisait, sans cependant s'accompagner de signes pelviens.

La pâleur s'accroissant, on pratiqua un nouvel examen de sang, qui montre une anémie à 3.400.000 globules rouges avec valeur globulaire à 1.03.

Le 10 février, l'œdème, qui avait envahi totalement les deux membres inférieurs, atteignait la face où il se manifestait par une légère bouffissure. L'état général était toujours aussi déficient.

Cependant, un nouvel examen clinique révélait un aspect vernissé de la langue, avec papilles rasées.

Le toucher rectal montrait, cette fois, un épaississement de la paroi antérieure du rectum. Ces constatations incitaient à pratiquer un tubage gastrique qui montrait, le 14 février, une achlorhydrie et une anacidité complète du suc gastrique :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7	7	7	7

La formule sanguine n'avait pas varié.

Par contre, un examen rectoscopique montrait, à 20 cm. de l'anus, une muqueuse pâle, recouverte d'un exsudat jaunâtre très adhérent, et qui était le siège de nombreuses ulcérations en grosses têtes d'épingles.

Un traitement entrepris le 21 février (hépacrine et protoxalate de fer) n'eut pas le temps de manifester ses effets. La malade décédait le 26 février.

OBSERVATION XLVIII

La nommée D... Yamina, indigène de 60 ans, anémiée, asthénisée, amaigrie, consulte le Docteur BENHAMOU pour selles fréquentes et toujours d'aspect acqueux, sans matières fécales nettement formées. Selles qui contiennent toujours du sang ou une eau sanieuse.

Elle entre à l'hôpital avec un léger fébricule. L'examen rectoscopique montra les ulcérations typiques, plates sur toute la hauteur du rectum, tout à fait caractéristiques de la Rectocolite ulcéreuse idiopathique.

L'examen de sang pratiqué avait montré une anémie intense et surtout très hyperchrome.

Dans le suc gastrique prélevé par tubage à jeun, on trouva une achylie complète histamino-résistante. Sans aucun traitement local, on administra à la malade du foie de veau cru à hautes doses et on vit se produire une guérison rapide, même des images rectoscopiques.

Le nombre des globules rouges, qui était de 2.140.000 à l'entrée de la malade, passait à 4.160.000.

La malade sortie guérie, devait revenir, car n'ayant pas pris de foie de veau chez elle, elle présentait de nouvelles ulcérations rectales aussi typiques que la première fois et qui répondirent au même traitement.

LES ANEMIES DES NEPHRITES

OBSERVATION XLIX

La nommée S... Hammama, jeune femme indigène de

28 ans, entre salle Maillot pour œdème généralisé, surtout marqué au niveau de son abdomen et dyspnée d'effort.

Ces signes sont apparus au cours d'une grossesse et ont persisté après l'accouchement.

A l'examen, malade pâle, au faciès blafard, bouffi. Elle est immobile et non dyspnéique.

Les différents examens pratiqués permettent d'arriver, par élimination, au diagnostic de néphrite chronique albuminurique.

Cependant, un examen de sang pratiqué à son entrée montrait une anémie hypochrome à 2.760.000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 0.63.

Les différents traitements dirigés contre la néphrite n'amènèrent aucune amélioration clinique ni hématologique. Par contre, l'institution de protoxalate de fer à hautes doses entraîna une augmentation rapide du nombre de globules rouges et plus encore une amélioration considérable des symptômes cliniques associés.

Le tubage gastrique avait montré, chez cette malade, une acidité quasi-normale :

H	0	1.24	1.45	1.75
A.T	0.38	1.82	2.05	2.20
pH	5.6	2.0	1.8	1.8

Il s'agissait donc d'une anémie secondaire au cours d'une néphrite albuminurique.

OBSERVATION L

La nommée L... Clarisse, 45 ans, soignée salle Maillot pour néphrite hypertensive, azotémique et albuminurique.

Cette affection s'est accompagnée, au début, de nombreuses hémoptysies.

À l'examen, malade pâle, dyspnéique, ne présentant pas d'œdème, mais se plaignant de troubles marqués de la vue qui remonteraient à sa première hémoptysie.

L'examen de fond d'œil montre une atrophie des deux nerfs optiques, avec caractère consommé des lésions.

La tension artérielle est à 23-13. L'urée sanguine est à 1 g. 25. Le foie est gros, l'état général est mauvais et s'aggrave encore davantage, au cours de l'évolution.

L'examen du sang montre une anémie à 2.070.000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 0.96.

Il existe une hyperplaquettose à 418.000.

La crase sanguine, le nombre des globules blancs et l'équilibre leucocytaire sont au contraire normaux.

Chez cette malade, qui présente en somme une anémie isochrome secondaire à une néphrite, le tubage gastrique montre une hyperchlorhydrie légère après épreuve à l'histamine :

H	0	0	0.72	2.30
A.T	0	0.50	2.10	3.20
pH	7.0	6.6	2.6	1.18

La malade est morte.

OBSERVATION LI

La nommée C... Camire, âgée de 44 ans, est traitée salle Maillot pour une suppuration chronique de la jambe ayant entraîné une dégénérescence amyloïde du rein droit.

En même temps, la malade présentait une anémie hypochrome à 1.340.000 globules rouges, avec valeur globulaire à 0.41.

Cette malade avait un suc gastrique manifestement hyperchlorhydrique :

H	0	2.07	2.52	3.64
A.T	0.73	2.80	3.35	4.20
pH	6.0	1.6	1.4	1.4

La malade décédait malgré tous les traitements institués.

L'anémie qu'elle présentait était, en somme, une anémie secondaire à une néphrite amyloïdique.

LES ANEMIES DES CIRRHOSSES

OBSERVATION LII

La nommée D... entre salle Maillot, pour troubles digestifs, constipation et altération de l'état général.

Les antécédents éthyliques semblent certains ; on relève un léger tremblement des extrémités et la malade signale des cauchemars zoopsiques. A l'examen, on découvre un abdomen météorisé avec une ascite de petite abondance. Le foie est petit, la rate un peu augmentée de volume.

Nous faisons le diagnostic de cirrhose de type Laennec. L'examen du sang montre une anémie hyperchrome à 2.670.000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 1.26. Le traitement par le foie de veau amena rapidement chez cette malade, non seulement une augmentation des

globules rouges, mais encore une sédation marquée des syndromes cliniques qu'elle présentait et, en particulier, de l'ascite qui a entièrement disparu.

Chez cette malade, le tubage gastrique pratiqué dès son entrée montra un suc gastrique hyperchlorhydrique :

H	0	0.60	2.10	3.10
A.T	0.60	1.50	2.80	3.75
pH	6.0	2.4	1.8	1.6

Il s'agissait donc d'une anémie hyperchrome apparue chez une malade atteinte de cirrhose alcoolique de Laennec.

OBSERVATION LIII

La nommée C... Marie-Louise, entre salle Maillot pour augmentation de volume de son abdomen et une pâleur accentuée.

A l'examen, ascite considérable distendant un ventre recouvert d'une circulation collatérale marquée, et contrastant avec la maigreur de tout le reste du corps.

En outre, on observe une pâleur marquée de la face sur laquelle tranchent quelques varicosités des pommettes.

La langue est rôtie.

Après ponction de l'ascite, on obtient facilement le signe du glaçon : le foie est petit et dur.

La pâleur est rapidement expliquée par l'examen du sang qui révèle une anémie à 2.310.000, avec une valeur globulaire à 1.50 et une réticulocytose à 3.5 %.

Le traitement par le foie de veau, immédiatement institué, avait déjà entraîné une amélioration clinique et hé-

matologique, quand un accident entraîna la mort de la malade par fracture du crâne.

Chez elle, le tubage gastrique avait montré une légère hyperacidité gastrique, après stimulation histaminique :

H	0	0.58	2.20
A.T	0.40	1.05	2.75
pH	6.0	2.8	1.60

Il s'agissait, chez cette malade, d'une anémie hyperchrome apparue au cours d'une cirrhose atrophique.

OBSERVATION LIV

Le nommé T..., 47 ans, entre salle Laveran pour augmentation du volume de son abdomen. Dans ses antécédents, on retrouve un éthylisme net.

L'examen systématiquement pratiqué amène, par élimination, au diagnostic de cirrhose alcoolique atrophique s'accompagnant d'ascite et d'une forte splénomégalie.

L'investigation hématologique montre chez le malade une légère diminution du nombre des globules rouges à 4.290.000 avec une valeur globulaire de 1.22.

En somme, il s'agissait d'une anémie très légère mais hyperchrome chez un malade atteint d'une cirrhose de Laennec.

Dans le suc gastrique prélevé par tubage, l'analyse a révélé une acidité normale :

H	0	0.20	1.40	1.95
A.T	0.10	1.10	2.05	2.80
pH	6.6	2.8	2.0	1.6

OBSERVATION LV

Le nommé M. Z..., indigène de 40 ans, est en traitement salle Laveran pour cirrhose atrophique de Laennec avec ascite et très légère splénomégalie. Peu de signes généraux. L'examen des autres appareils ne décèle que quelques signes sans importance.

Dans les antécédents, on retrouve un éthylisme très chargé. L'examen du sang de ce malade qui, pourtant n'a pas du tout l'aspect d'un anémique, révèle une anémie assez marquée à 2.690.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1.20 et un déplacement vers la droite de la courbe de PRICES JONES. Le nombre des globules blancs et des plaquettes est sensiblement abaissé. La crase sanguine est normale. En somme, chez un malade atteint de cirrhose alcoolique, on trouve une anémie hyperchrome macrocytique, tout comme dans l'anémie de Biermer. Le tubage gastrique montrait une acidité quasi-normale :

H	0	0.60	2.20	2.20
A.T	0.60	1.40	2.80	2.80
pH	6.0	2.6	1.6	1.6

Chez ce malade, le traitement par le foie de veau, sans considération de l'affection dominante, devait entraîner une amélioration considérable, qui se manifestait surtout hématologiquement par une augmentation du nombre des globules rouges. En moins de 20 jours, ce nombre atteignait le chiffre de 4.580.000. La pluie réticulocytaire était un peu retardée, mais nette.

OBSERVATION LVI

Un européen de 47 ans, P... Charles, entre salle Laveran le 25 janvier 1937, pour augmentation de volume de son abdomen depuis une vingtaine de jours. L'anamnèse et les examens cliniques et de laboratoire permettent d'arriver au diagnostic de cirrhose éthylique hypertrophique avec ascite et circulation collatérale. Cet état s'accompagnait d'une anémie marquée que l'investigation hématologique confirme : le nombre des globules rouges est de 2.910.000, la valeur globulaire est de 1.54. La présence de macrocyte dans le sang fait faire le diagnostic d'anémie hyperchrome macrocytique accompagnant une cirrhose alcoolique.

Aucun traitement n'ayant été institué plus spécialement contre l'anémie, celle-ci augmenta d'intensité et la valeur globulaire s'éleva davantage.

Mais, dès que fut commencé le traitement par le foie de veau et l'hépacrine associés, le nombre des globules rouges augmenta rapidement de 1.250.000 en douze jours. La crise réticulocytaire fut moins nette, mais les signes cliniques s'amendèrent remarquablement.

Le tubage gastrique montra chez ce malade une chlorhydrie un peu faible.

H	0	0	0.45	0.45
A.T	0	0	0.95	0.95
pH	7.0	7.0	2.8	2.8

OBSERVATION LVII

Une jeune indigène de 20 ans, B... Kheira, présente une

cirrhose ascitique avec foie dépassant de un travers de doigt le rebord costal et une rate dépassant les côtes de 5 cm.

Aucun antécédent, ni tuberculeux, ni syphilitique, ni alcoolique. Pas de carence alimentaire.

Le liquide d'ascite n'a jamais inoculé le cobaye.

Une biopsie du foie montre les lésions classiques d'une cirrhose à évolution torpide. La malade se maintient ainsi pendant près d'un an, son affection s'accompagnant d'une anémie isochrome à 5.290.000 avec une valeur globulaire de 0.97. Anémie sur laquelle n'agissait aucun traitement.

La mort survint à la suite d'une péritonite à colibacille.

Chez cette malade, le tubage gastrique avait montré une achlorhydrie totale :

H	0	0	0
A.T	0.60	0.60	0.60
pH	6.0	6.0	6.0

OBSERVATION LVIII

M... Saïd, 52 ans, journalier, entre à l'hôpital le 7 avril 1954, pour douleurs abdominales, asthénie, amaigrissement et augmentation du volume de son ventre.

A l'examen, ascite volumineuse, circulation collatérale porto-cave. Œdème des membres inférieurs. Faciès maigre et pâle surtout.

La ponction ramène 10 litres de liquide citrin. Le foie est dur, dépassant le rebord costal d'un travers de doigt.

La rate, irrégulière, est grosse. Il y a un souffle systolique au foyer mitral. Dans les antécédents de ce malade, on trouve du paludisme et un éthylisme avoué.

La pâleur s'expliquait par une anémie de 2.710.000 avec une valeur globulaire de 0.54. La courbe de PRICE JONES était déviée vers la gauche.

Jusqu'au mois de juillet 1934, les extraits hépatiques restèrent sans effet.

Le 5 octobre, l'anémie était toujours hypochrome.

Le malade fut mis au protoxalate de fer et on vit alors le nombre de globules rouges monter à 5.000.000 tandis que les signes de la cirrhose s'amélioraient eux aussi. Le tubage gastrique avait montré chez ce malade une acidité quasi-normale :

H	0	0	1.10
A.T	0.56	0.80	1.70
pH	6.0	5.4	2.2

Il s'agissait, en somme, d'une anémie hypochrome microcytique apparue chez un malade atteint de cirrhose du foie.

ANEMIES AU COURS DE L'ENDOCARDITE MALIGNE

OBSERVATION LIX

Malade soignée salle Maillot, pour endocardite maligne lente, dont elle présentait tous les signes cliniques.

Signalons qu'en dehors du souffle et de la température,

il existait une anémie hypochrome à 3.050.000 avec une valeur globulaire de 0.74. Cette anémie dominait le tableau clinique comme dans les cas rapportés par ACHARD et FOIX. L'intérêt de cette observation est que le tubage gastrique révéla une achylie gastrique totale.

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7.0	7.0	7.0	7.0

L'évolution s'est faite rapidement vers la mort.

OBSERVATION LX

L'observation de A. Mohamed est à rapprocher de l'observation précédente. Il s'agit d'un indigène de 60 ans, qui entre salle Laveran le 21 janvier 1936 pour toux, expectoration et mauvais état général avec température élevée.

C'est un ancien paludéen qui présente une hépato-splénomégalie considérable.

A l'examen, signes pulmonaires en rapport avec les signes fonctionnels qui motivent son entrée.

En même temps, souffle systolique intense de la pointe, se propageant vers la base. Dyspnée d'effort. Mais surtout pâleur très marquée avec décoloration des conjonctives. Le protocole hématologique montrait une anémie à 2.670.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 0.74.

On pensa d'abord à expliquer le souffle systolique comme un souffle anémique et on pratiqua un tubage pour confirmer le diagnostic d'anémie hypochrome essentielle,

que l'on avait posé devant l'absence de cause déterminante.

Le tubage montra une achylie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0
pH	7	7	7	7

On entreprit alors un traitement par le fer, qui entraîna une pluie réticulocytaire un peu tardive, alors que le nombre des globules rouges restait stationnaire.

La cause de cet échec thérapeutique devait bientôt être fournie par le décès subit du malade et la découverte, à l'autopsie, d'une endocardite végétante maligne qui n'avait pas été soupçonnée.

ERYTRHOBLASTOSES

OBSERVATION LXI

N... Constance, malade âgée de 32 ans, entrée salle Maillet le 25 avril 1937, pour fièvre continue datant de deux mois, sans frissons ni sueurs, et contre laquelle tous les traitements antithermiques sont restés inefficaces.

En même temps, asthénie et pâleur spéciale subictérique des téguments.

Dans les antécédents, une histoire très nette d'épilepsie généralisée.

A l'examen, on est en présence d'une malade hébétée, incohérente, très pâle, surtout ne s'intéressant aucunement à ce qui se passe autour d'elle.

L'examen systématique de tous les appareils ne décèle qu'une grosse rate bien palpable et quelques signes d'irritation pyramidale avec incontinence d'urine.

Le protocole hématologique fait faire le diagnostic d'anémie érythroblastique fondé sur une diminution du nombre des globules rouges à 1.290.000 avec une valeur globulaire à 1.54 et un taux de réticulocytes remarquablement élevé à 97.5 %. Il y avait une légère leucocytose à polynucléaires et neuf normoblastes.

Malgré un traitement radiothérapique qui entraînait une diminution du taux de la réticulocytose à 4.75 %, le décès survenait le 17 mai 1937.

Chez cette malade, le tubage gastrique montrait une chlorhydrie normale :

H ₂	0	0	traces	1.45
A.T	0.55	0.60	0.95	2.20
pH	6.6	6.6	3.6	2.0

LES LEUCEMIES

OBSERVATION LXII

Femme traitée salle Maillot, depuis le 27 décembre 1936 pour une leucémie lymphoïde diagnostiquée uniquement par les examens de laboratoire. La formule sanguine donnait les résultats suivants : globules rouges, 5.320.000 ; hémoglobine, 110 ; globules blancs, 151.560 ; plaquettes, 192.000. L'équilibre leucocytaire montrait une lymphocytose

à 86.75 %. Le signe du lacet était très fortement positif.

Chez cette malade, le tubage gastrique montra plutôt une hyperchlorhydrie post-histaminique :

H	0	0.57	2.05	2.95
A.T	0.65	1.40	2.95	3.40
pH	6.0	3.2	1.6	1.4

OBSERVATION LXIII

La nommée M... Angèle est évacuée d'un service d'ophtalmologie où elle était en traitement pour une cataracte. C'est à l'occasion d'un examen de sang fait systématiquement qu'on découvre une leucémie lymphoïde. La malade se plaignait de douleurs diffuses. Aucun autre signe fonctionnel.

L'examen clinique révèle l'intégrité des différents appareils. La rate est normale. Cependant, il existe une micro-polyadénopathie très discrète sur laquelle notre attention fut attirée par l'examen de sang : la formule sanguine donnait les chiffres suivants : globules rouges, 4.080.000 ; valeur globulaire, 0.97 ; globules blancs, 90.720 ; plaquettes, 309.000 ; l'équilibre leucocytaire montrait une lymphocytose exagérée à 91.75 %. La crase sanguine était normale.

Le tubage gastrique montrait une acidité normale :

H	0	0	0.73
A.T	0.30	0.45	1.80
pH	6.6	6.0	2.2

OBSERVATION LXIV

Le nommé Ch... Ahmed, indigène âgé de 56 ans, est hospitalisé pour ascite. Le début remonte à trois mois par un épisode fébrile bientôt suivi d'une augmentation progressive du volume de son abdomen.

Dans ses antécédents, un éthylisme net.

A l'examen, malade d'une pâleur blafarde, abdomen distendu par une ascite associée à une légère hépatomégalie et surtout à une splénomégalie énorme : rate dure non contractile, non douloureuse. Adénopathie inguinale bilatérale ; épitrochléens, micropolyadénopathie généralisée.

Souffle diastolique de la base, pouls à 110.

La température est toujours élevée et irrégulière.

Il n'y a pas d'hématozoaires dans le sang.

L'examen du sang apporte, au contraire, des résultats intéressants : globules rouges, 2.800.000 ; valeur globulaire, 1.07 ; plaquettes, 78.000 ; globules blancs, 85.000.

L'équilibre leucocytaire montre une lymphocytose à 94.75 %.

L'étude de la crase sanguine donne : un signe du lacet positif, un temps de saignement prolongé et une irrétractilité du caillot.

En somme, on est en présence d'un malade porteur d'une splénomégalie et qui présente une leucémie lymphoïde associée à une anémie sensiblement isochrome et à des troubles de la crase sanguine. Chez ce malade, le tubage pratiqué dès son arrivée, montre une hyperchlorhydrie très nette après épreuve à l'histamine :

H	0	2.20	3.58	4.04
A.T	0.40	2.90	4.20	4.50
pH	6	1.8	1.4	1.4

OBSERVATION LXV

La nommée D... Marguerite, 66 ans, présente depuis six mois une asthénie marquée, un prurit intense et une anorexie rebelle. Elle éprouve les plus grandes difficultés à digérer le moindre aliment. Elle aurait énormément maigri et aurait pâli depuis la même date. En même temps, elle présente une température entre 37 et 40°.

Des examens de sang pratiqués antérieurement ayant révélé une anémie, la malade était soumise à un traitement hépatique. Mais ce traitement n'aurait pas empêché, paraît-il, l'aggravation de l'état général de la malade.

C'est pourquoi elle entre salle Maillot le 16 mars 1937.

La température est toujours oscillante.

A l'examen, on découvre des lésions de grattage et surtout de nombreux ganglions hypertrophiés, plus particulièrement dans la région cervicale. La rate est palpable. Les autres appareils paraissent indemnes.

Au niveau du fond d'œil cependant, on trouve de petites hémorragies. Le protocole hématologique donne les chiffres suivants : globules rouges, 2.770.000 ; valeur globulaire, 1.08 ; globules blancs, 29.600.

L'équilibre leucocytaire montre une polynucléose à 85.25 % avec 2.5 myélocytes et 4 normoblastes.

Le signe du lacet est positif.

Le tubage gastrique pratiqué le 19 mars montrait une achlorhydrie totale et une forte hypoacidité :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0.75
pH	7.4	7.4	7.4	5.6

Un traitement à l'hépacrine fut immédiatement institué.

Mais la malade décédait au 4^e jour de son hospitalisation.

Il s'agissait, en somme, d'une anémie fébrile accompagnant une subleucémie myéloïde vue tardivement, chez une femme de 63 ans, présentant une achlorhydrie gastrique.

AGRANULOCYTOSE

OBSERVATION LXVI

La nommée T... Joséphine, âgée de 26 ans, entre salle Maillot avec le diagnostic d'agranulocytose. Elle se plaint de troubles dyspeptiques sous forme de douleurs épigastriques survenant une demi-heure environ après la prise d'aliments. Ni vomissements, ni température. Depuis un mois, la malade présenterait des hématomases faites de sang rouge. Par ailleurs, elle se plaint de céphalées tenaces et d'une constipation opiniâtre.

A l'examen, douleur épigastrique à la palpation. Nombreux ganglions cervicaux et inguinaux durs et indolores. Dans les antécédents, rien à signaler.

L'examen de sang donne les résultats suivants : globules rouges, 1.970.000 ; valeur globulaire, 1.47 ; plaquettes, 86.000 ; globules blancs, 1.250.

L'équilibre leucocytaire donne, comme chiffres, 8 polynucléaires neutrophiles, 4 grands mononucléaires et 65 lymphocytes.

L'étude de la crase sanguine montre un temps de saignement prolongé, un temps de coagulation de 12 minutes et un signe du lacet fortement positif.

On se trouvait donc en présence d'une malade qui faisait un syndrome hypogranulocytaire associé à une anémie grave franchement hyperchrome, avec plaquettopénie et troubles de la crase sanguine.

L'évolution devait confirmer ce diagnostic. La bouche de la malade devint le siège d'ulcérations nécrotiques.

Les globules rouges tombèrent à un chiffre de 610.000. Le nombre des globules blancs s'abaisa à 400, tandis que l'équilibre leucocytaire restait semblable à lui-même. La mort survint dans l'adynamie complète.

Chez cette malade, le tubage gastrique montrait une hyperchlorhydrie considérable :

H	3.0	4.10	4.10	4.30
A.T	5.55	4.70	4.70	4.70
pH	1.6	1.4	1.4	1.4

PURPURA

OBSERVATION LXVII

La nommée L... Gabrielle, européenne de 40 ans, entre salle Maillot pour hémorragies intestinales que les examens clinique et de laboratoire rattachent à un purpura à forme digestive.

Le protocole hématologique donne, en effet, les résultats suivants : globules rouges, 3.880.000 ; valeur globulaire, 1 ; plaquettes, 108.000 ; globules blancs, 4.000.

La crase sanguine est troublée : le signe du lacet est

fortement positif, et le temps de saignement prolongé à 20 minutes.

Il est probable que l'anémie relève, ici, du processus hémorragique.

En tous cas, un tubage gastrique pratiqué chez cette malade montre une hyperchlorhydrie marquée après épreuve à l'histamine :

H	0	1.10	3.10	3.75
A.T	0	1.65	3.70	4.30
pH	7	2.2	1.6	1.6

MALADIE DE HODGKIN

OBSERVATION LXVIII

Il s'agit d'une européenne de 43 ans, D... Joséphine, traitée salle Maillot pour une maladie de Hodgkin.

A l'examen, adénomégalias multiples, s'accompagnant d'une température autour de 38°.

La malade est d'une pâleur terreuse et le protocole hématologique montre chez elle une anémie légère à 3.820.000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 1.20. Le nombre des globules blancs est à 5.750.

L'équilibre leucocytaire ne montre rien d'anormal, en dehors d'une éosinophilie nette. La crase sanguine est normale.

Lors de sa première hospitalisation, la malade fut améliorée par le traitement radiothérapique. Au cours de son

deuxième séjour, la radiothérapie resta, au contraire, sans résultats et la mort s'ensuivit.

C'est au cours de ce deuxième séjour qu'un tubage gastrique pratiqué montra une achlorhydrie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0.20	0.20	0.20
pH	7	6.6	6.6	6.6

OBSERVATION LXIX

Le nommé C... Alexandre est en traitement, salle Laveran, pour une maladie de Hodgkin dont le diagnostic avait été affirmé par les examens cliniques et par les examens de laboratoire.

La formule sanguine n'offrait rien de particulier : le nombre des globules rouges se maintenait environ au nombre de 4.000.000 Le malade fut notablement amélioré par plusieurs séances de radiothérapie.

Chez ce malade, le tubage gastrique montrait une achlorhydrie totale :

H	0	0	0	0
A.T	0	0	0	0.60
pH	7	7	7	6.0

OBSERVATION LXX

Le nommé D... Prosper, 40 ans, est hospitalisé salle Laveran le 10 novembre 1937, pour douleurs rhumatismales

au niveau des membres inférieurs, sans aucune manifestation locale.

Dans ses antécédents, on ne retrouve qu'une méningite cérébro-spinale.

A l'examen, malade très amaigri. Etat général mauvais. Température élevée et irrégulière. Au niveau du tibia droit on trouve une petite tumeur dure, adhérente au squelette, symptomatique d'une périostite. Intégrité des autres appareils. Toutefois, il existe une adénomégalie généralisée.

La formule sanguine montre des chiffres normaux : le nombre des globules rouges est à 4.320.000 et la valeur globulaire est égale à 1. L'équilibre leucocytaire est normal.

Après traitement radiothérapique, le malade est sorti considérablement amélioré.

Le tubage gastrique pratiqué avait montré une acidité normale :

H	0	0.80	1.60	1.60
A.T	0	1.40	2.10	2.10
pH	7	2.4	1.8	1.8

OBSERVATION LXXI

Malade actuellement soigné salle Laveran pour une maladie de Hodgkin caractéristique, évoluant depuis six ans. Cette affection se manifeste par des poussées ganglionnaires fébriles qui finissent par entraîner chez ce malade une asthénie considérable.

A l'examen, adénopathies multiples, de volumes divers, siégeant à peu près symétriquement. La rate et le foie sont un peu augmentés de volume. Rien aux autres appareils.

Le protocole hématologique montre une légère augmentation du nombre des globules blancs à 16.900. Le nombre des globules rouges est quasi-normal : 4.830.000. La valeur globulaire est de 1.14.

Le tubage gastrique montre une acidité tout à fait normale :

H	0	0	0.35	0.75
A.T	0	0.60	1.10	1.72
pH	7	5.5	2.6	2.4

OBSERVATION LXXII

Le jeune K... Amar entre salle Laveran, le 1er mars 1937, parce qu'il présente une énorme splénomégalie. Il se plaint, en outre, de douleurs dans le membre inférieur droit, douleurs intermittentes irradiant vers la cuisse et la jambe. En outre, on note une température à 39° et une pâleur anémique marquée.

Dans ses antécédents, un éthylisme marqué et des accès fébriles, probablement paludéens.

A l'examen, malade pâle, asthénisé. La rate est dure, indolore, descendant jusqu'au pubis. Elle daterait de l'enfance. Il n'y a pas de ganglions au niveau des territoires habituels.

L'examen des autres appareils ne décèle rien de particulier en dehors d'une tension artérielle à 8-4.

L'examen de sang montre une anémie à 3.550.000 globules rouges, avec une valeur globulaire égale à 1. Le nombre de globules blancs est abaissé à 1.000, mais l'équilibre leucocytaire est normal.

Au cours de son séjour, on vit apparaître des ganglions sous-maxillaires, inguinaux et axillaires. Ganglions petits, durs, indolores.

La biopsie montre la présence de cellules de Sternberg et fait faire le diagnostic de lymphogranulomatose maligne.

La formule sanguine et la numération globulaire n'ont pas varié.

Malgré un traitement radiothérapique, immédiatement institué dès le diagnostic fait, le malade est décédé.

Le tubage gastrique, pratiqué quelques jours avant son décès, montrait une hypochlorhydrie légère :

H	0	0	0	0.75
A.T	0.30	0.50	0.50	1.45
pH	6.6	6.0	6.0	2.8

OBSERVATION LXXIII

Le nommé R... entre salle Laveran le 8 avril 1937, pour une anémie à 2.500.000. Depuis cinq ans, il souffre d'une diarrhée abondante, glaireuse, nauséabonde avec météorisme abdominal. Pas de température, pas de vomissements. L'appétit est conservé et cependant, le malade a considérablement maigri.

Un examen de sang pratiqué avait montré chez lui une anémie à 1.800.000 globules rouges. Cette anémie avait très bien répondu aux extraits hépatiques, mais l'état général restait altéré et la diarrhée persistait. Le 31 janvier 1937, l'examen du malade montre une langue lisse, blanche, non

dépapillée, recouverte de nombreuses vésicules d'aphtes. Un nouvel examen de sang montre une anémie très fortement hyperchrome à 1.840.000 globules rouges.

Il n'y a pas d'adénopathie, le foie et la rate sont normaux.

Le tubage gastrique montre une acidité normale du suc gastrique :

H	0	0.26	0.50	0.88
A.T	0.28	1.15	1.65	2.15
pH	6.6	3.2	2.8	2.4

Cependant, l'évolution de la maladie devait se modifier. Le 8 avril 1937, apparaissait un ganglion au niveau de l'aîne, du côté gauche. Ganglion qui grossit progressivement et dont la biopsie montrait des cellules de Sternberg. C'est alors qu'on fit le diagnostic de lympho-granulomatose maligne.

Le traitement radiothérapique, commencé le 27 avril, entraîna, dès la deuxième séance, une amélioration considérable de tous les signes fonctionnels et généraux. Le malade sortait quelques mois après, avec un état général excellent.

LES POLYGLOBULIES

OBSERVATION LXXIV

La nommée B... Marie entre salle Maillot le 11 avril 1937 pour toux quinteuse, crachats hémoptoïques et cyanose prononcée à la face.

Dans ses antécédents, on retrouve une bronchite chronique qui date de 20 ans ; bronchite qui, depuis une quinzaine de jours, s'accompagne de dyspnée, d'œdème des membres inférieurs, d'une expectoration légèrement sanguinolente et surtout d'une teinte violacée des téguments.

A l'examen, on est frappé par cette teinte caractéristique et les différentes disciplines cliniques et radiologiques nous amènent par élimination au diagnostic d'artérite pulmonaire.

Le protocole hématologique montrait une polyglobulie à 6.020.000 globules rouges, avec une valeur globulaire de 1.41.

Le traitement par la phénylhydrazine entraîna assez rapidement une diminution du nombre des globules rouges.

Le tubage gastrique, pratiqué avant traitement, montrait chez cette malade une hyperchlorhydrie et une hyperacidité totale manifeste.

H	1.02	1.75	3.50	3.80
A.T	1.80	2.78	4.25	4.50
pH	2.0	1.8	1.4	1.4

OBSERVATION LXXV

Le nommé S..., 57 ans, est soigné depuis très longtemps pour une artérite pulmonaire avec polyglobulie.

A l'examen, ce qui frappe au premier abord c'est le teint violacé du malade, teint qui contraste avec celui de tous les autres malades de la salle. Les conjonctives, les muqueuses, sont toutes cyanosées.

Par ailleurs, le malade accuse une toux quinteuse qui s'accompagne d'expectoration mousseuse.

Les différents examens pratiqués amènent, par élimination, au diagnostic de maladie d'Ayerza.

Le protocole hématologique montre une polyglobulie à 6.280.000 globules rouges avec un taux d'hémoglobine à 170 %.

Le tubage gastrique montre, après épreuve à l'histamine, une hyperacidité gastrique nette :

H	0	0	1.45	3.50
A.T	0	0	1.80	3.50
pH	7	7	1.8	1.4

L'institution du traitement par la phénylhydrazine a amené chez ce malade une amélioration des signes cliniques de l'affection en cause, et une diminution très nette du nombre des globules rouges.

OBSERVATION LXXVI

Le nommé D..., 43 ans, consulte pour étouffements, phénomènes syncopaux, et surtout une cyanose extrêmement marquée. Ces signes sont venus subitement aggraver une maladie qui évolue depuis 20 ans. Le malade souffre en effet, depuis cette date, d'une bronchite chronique greffée sur un terrain peut-être syphilitique.

A l'examen de ce malade, on remarque surtout une cyanose très prononcée aussi bien au niveau des téguments que des muqueuses. Souffle systolique et intense au foyer aortique d'auscultation. Gros râles humides aux bases pul-

monaires, témoignant d'une congestion passive du parenchyme pulmonaire. Le foie déborde largement les fausses côtes et est douloureux à la pression. Il donne le reflux hépato-jugulaire. La rate est palpable.

Par élimination, on arrive au diagnostic d'artérite pulmonaire, chez un malade, qu'un examen de sang révélera être un polyglobulique à 8.350.000 globules rouges avec une valeur globulaire de 1.13.

Les signes cliniques et hématologiques réalisaient le tableau classique « des cardiaques noirs ».

Le traitement à la phénylhydrazine, institué immédiatement sans se préoccuper de l'affection causale, entraîna une amélioration rapide de tous les symptômes, une disparition de la cyanose et surtout une diminution des globules rouges à 4.370.000 en moins de quinze jours.

L'acidité du suc gastrique semble, elle aussi, avoir évolué parallèlement au nombre des globules rouges :

Le 6 janvier, il y avait une hyperchlorhydrie assez manifeste :

H	0	0	1.45	2.48
A.T	0	0.40	2.20	3.40
pH	7	6.2	2.0	1.8

Le 23 janvier, après traitement, la chlorhydrie avait nettement baissée :

H	0	0	0	1.28
---	---	---	---	------

OBSERVATION LXXVII

Le nommé D... Sauveur, forgeron, traité salle Laveran pour une maladie d'Ayerza, se manifestant par des trou-

bles fonctionnels tels que des vertiges et des tendances à la syncope. Le malade est un vieux bronchitique.

L'examen du sang montre une polyglobulie à 7.230.000 globules rouges que la phénylhydrazine ramène, en un mois, à 4.750.000.

Le tubage gastrique, pratiqué au début de l'affection, avant tout traitement, montrait une hyperacidité gastrique considérable :

H	0.35	3.28	4.30	3.20
A.T	2.10	4.40	5.0	4.30
pH	3.0	1.6	1.6	1.6

OBSERVATION LXXVIII

Le nommé D..., tuberculeux pulmonaire avéré, présente un teint violacé des téguments et des muqueuses, teint qui nous incite à pratiquer un examen de sang. On y trouve une polyglobulie légère à 5.450.000 globules rouges avec une valeur globulaire aux environs de la normale.

Le tubage gastrique de ce malade montra une hyperchlorhydrie moyenne :

H	0	0.50	1.90	2.40
A.T	1.5	1.60	2.80	3.20
pH	5	2.6	2.0	1.6

OBSERVATION LXXIX

Adolescent de 17 ans, porteur d'une atrophie musculaire progressive de Charcot Marie, d'une névrite optique de Leber, d'une polyglobulie avec troubles de la coagulation, associés à une malformation rare du rachis dorsal.

La formule sanguine donnait, en effet, un chiffre de 6.050.000 globules rouges avec une valeur globulaire à 1.28.

Le malade est soumis à un traitement radiothérapique sur la région hypophysaire, malgré l'intégrité absolue de la selle turcique à la radiographie.

Un tubage gastrique pratiqué a montré, chez ce malade, une hyperchlorhydrie manifeste, avant et après histamine:

H	1.82	2.20	2.80	3.15
A.T	2.78	2.95	3.35	3.65
pH	2.0	1.8	1.6	1.6

OBSERVATION LXXX

Le nommé D... Ali, âgé de 25 ans, éthylique avéré depuis l'âge de 10 ans, entre une première fois pour augmentation de volume de son abdomen.

A l'examen, ascite dont le liquide ne tuberculise pas le cobaye. On pose le diagnostic de cirrhose atropho-hypertrophique. Le teint est alors normal et le malade sort, après une ponction d'ascite.

Il revient deux mois plus tard, présentant alors une co-

loration vineuse des pommettes et des muqueuses linguale et labiale. Au niveau des mains et des pieds, il existe une rougeur allant en s'accroissant. En outre, le malade se plaint de vertiges et de céphalées.

La cirrhose n'était pas modifiée et ce qui frappait, à cet examen, c'était l'aspect erythrosique vermillonné du malade.

Un examen de sang pratiqué alors montra une polyglobulie à 6.400.000 avec un taux d'hémoglobine à 160 % et une réticulocytose à 1.5 %.

Des examens successifs montraient l'augmentation du nombre des globules rouges qui dépassait 7.000.000. La diathermie et les extraits hépatiques restèrent sans effet.

On commença alors un traitement par la phénylhydrazine, qui entraîna une chute rapide des globules rouges à 4.600.000, ainsi qu'une amélioration des symptômes objectifs et subjectifs.

L'évolution de la maladie, le caractère de l'ascite, ont permis d'éliminer l'hypothèse d'une thrombose abdominale, consécutive à une polyglobulie essentielle et de rattacher la polyglobulie à la cirrhose.

Le tubage gastrique avait montré, chez ce malade, une hyperchlorhydrie très nette :

H	0	1.72	2
A.T	0.5	2.88	5.60
pH	6	1.8	1.4

MALADIE DE VAQUEZ

OBSERVATION LXXXI

La nommée D... Juliette, 50 ans, est soignée dans le service du Professeur BENHAMOU pour érythrémie essentielle, dont elle présente tous les signes cliniques et hématologiques.

L'examen du sang montre en effet un nombre de globules rouges très élevé à 8.740.000 avec une valeur globulaire à 0.91.

A cette époque, le tubage gastrique montrait une hyperchlorhydrie dans tous les tubes :

H	1.26	2.10	2.60	3.10
A.T	2.55	2.90	3.40	3.70
pH	2.0	1.6	1.6	1.4

Plus tard, à la suite d'un traitement à la phénylhydrazine bien mené, le nombre des globules rouges descendit à 3.940.000 et le tubage gastrique renouvelé donna comme résultat une chlorhydrie sensiblement normale :

H	0	0.38	1.88	1.88
A.T	0	1.10	2.60	2.60
pH	7	2.8	2.0	2.0

Ainsi, dans cette observation, l'acidité gastrique semblait être proportionnelle au nombre des globules rouges.

Discussion

DISCUSSION

Depuis HIPPOCRATE on sait que l'anémie se manifeste par trois ordres de troubles :

- Cardio-vasculaires.
- Nerveux.
- Digestifs.

Ce sont les troubles digestifs qui ont toujours occupé la plus grande place dans les descriptions classiques.

Aussi est-il intéressant de constater que cette notion, en quelque sorte empirique, repose sur une base physiopathologique réelle : les modifications de la sécrétion gastrique.

Ce sont elles qui ont fait l'objet de notre travail.

Nous avons constaté tant dans les observations de la littérature, que dans les nôtres, la constance de l'achlorhydrie dans la maladie de BIERMER et dans l'anémie hypochrome essentielle.

On s'est demandé depuis la découverte de cette achlorhydrie quelle pouvait être sa signification. Le problème n'est pas encore résolu. Plusieurs hypothèses s'offrent à nous :

L'achlorhydrie représente-t-elle un épiphénomène

banal, un syndrome contingent au cours d'une affection sanguine ?

Cette théorie ne satisfait pas l'esprit quand on considère la constance de l'achlorhydrie dans la maladie de BIERMER et l'anémie hypochrome essentielle.

C'est pourquoi on peut se demander si les modifications du suc gastrique ne sont pas au contraire, partie intégrante et essentielle du tableau des 2 affections.

La plupart des observations tendent à nous le faire admettre.

Si on considère d'autre part, la polyglobulie, qui réalise en quelque sorte une contre-épreuve spontanée de l'anémie, on constate qu'elle s'accompagne très souvent d'une hyperchlorhydrie ; nous l'avons constatée dans tous nos cas. Cette hyperchlorhydrie disparaît souvent quand le traitement a ramené le nombre de globules rouges à la normale. Ainsi, il semble y avoir un parallélisme entre le nombre de globules rouges et l'état du suc gastrique.

Il devient alors logique de tenter de préciser si cette achlorhydrie ne comporte pas avec l'anémie, des rapports de causalité :

N'en serait-elle pas la conséquence ?

Mais nous l'avons vu, nombre d'observations prouvent que l'achylie précède dans certains cas, de très longtemps l'apparition de l'anémie.

L'achlorhydrie ne serait-elle pas alors un facteur

étiologique important dans la production de l'anémie ?

L'anémie hypochrome essentielle fournit un argument en faveur de cette hypothèse :

En effet, la plupart des auteurs admettent que c'est l'absence de l'acide chlorhydrique gastrique qui empêche la production des chlorures ferreux, seule forme assimilable du fer alimentaire. Et c'est, parce que cette transformation du fer n'a pas lieu, que les réserves du foie s'épuisent et que l'anémie apparaît.

Mais, cette hypothèse n'explique pas le développement de l'anémie de BIERMER puisque CASTLE a démontré qu'il y avait dissociation entre la sécrétion de l'acide chlorhydrique et celle du facteur intrinsèque.

Aussi nous est-il impossible d'admettre que l'achlorhydrie est directement responsable de l'hypoglobulie.

Et, dans l'état de nos connaissances, il nous faut plutôt considérer qu'anémie et achlorhydrie sont sous la dépendance d'une même cause.

Quelle est cette cause ? Il est impossible de la déterminer quand on considère les seules anémies essentielles hyperchromes ou hypochromes.

C'est pourquoi nous nous sommes employés à rechercher l'état du suc gastrique dans toutes les affections à retentissement sanguin, avec l'espoir d'y découvrir des éléments importants pour résoudre le problème qui se pose à nous.

Nous avons constaté que dans la grande majorité des cas, autres que les cas d'anémies hypochromes essentielles et d'anémies de BIERMER, l'intégrité du suc gastrique paraissait respectée.

En effet, sur 56 cas que nous rapportons, 8 seulement s'accompagnent d'une achlorhydrie gastrique.

Les autres au contraire s'accompagnent soit d'une légère hypochlorhydrie, soit le plus souvent d'une hyperchlorhydrie marquée. Cette hyperchlorhydrie, nous l'avons trouvée en effet dans deux de nos cas d'anémie fébrile aiguë, dans nos trois cas d'anémie tropicale macrocytique levuro-curable, dans le cas d'anémie carentielle que nous rapportons et aussi dans une observation d'anémie post-hémorragique (n° 47).

Elle existe également dans la plupart de nos cas de cirrhoses et de néphrites qui s'accompagnent d'anémie. Nous l'avons constatée enfin dans un cas d'anémie érythroblastique de l'adulte, au cours d'une agranulocytose et chez une malade atteinte d'un purpura chronique à forme digestive.

Quant à l'achlorhydrie, nous savons qu'elle est signalée quelquefois dans la littérature au cours de nombreuses affections qui peuvent s'accompagner d'anémie. (Parasitoses, Cancers, Grossesses, Néphrites, Cirrhoses, Anémie de Cooley, Leucémies). Les 8 cas au cours desquels nous avons observé une achlorhydrie histamino-résistante se partagent entre 2 rectocolites ulcéreuses malignes, 2 endocar-

dites lentes, une cirrhose avec anémie, 2 maladies de Hodgkin et enfin une subleucémie myéloïde.

À ce propos, signalons que les cas de leucémies rapportés par Temlin, étaient du type myéloïde et s'accompagnaient d'achlorhydrie.

Chose curieuse, dans 7 de ces 8 cas où, contre toute attente, nous avons découvert une achlorhydrie, l'examen du sang a révélé la coexistence d'une anémie grave que l'évolution a confirmée en grande partie. Six de ces malades en effet, sont décédés à l'heure actuelle.

À la faveur de ces constatations, nous pouvions logiquement nous demander s'il ne s'agissait pas simplement d'une des deux grandes anémies, associée à l'affection en cause. Mais le plus souvent, il manquait à ce syndrome anémique, simulant par son achylie l'un des deux syndromes essentiels, les autres stigmates caractéristiques de l'une ou l'autre de ces affections.

L'achlorhydrie n'était-elle pas alors un élément lié à l'affection qu'elle accompagne, une conséquence de cette maladie ?

Nous savons actuellement qu'il peut exister au cours de certaines affections comme les Leucémies et la maladie de Hodgkin, une infiltration de la paroi gastrique.

Ne peut-on alors, à la lumière de ces faits, envisager la possibilité d'une gastrite atrophique d'origine leucémique ou Hodgkinienne ? Cette gastrite expliquerait en effet, la disparition de la sécré-

tion chlorhydrique et parfois même celle du facteur intrinsèque de CASTLE. Mais alors, l'anémie qui apparaîtrait, devrait revêtir systématiquement l'aspect de l'une ou l'autre des deux anémies essentielles.

Nous savons que dans la grande majorité des cas, les choses ne se passent pas ainsi.

Il est donc difficile d'émettre une opinion à l'heure actuelle d'autant que le nombre de cas que nous apportons ne serait pas suffisant pour l'étayer. Comme on le voit, la question reste pendante.

Peut-être pourrait-on trouver dans la mesure du diamètre des globules rouges, un élément de plus pour éclaircir la discussion. C'est un fait que dans les cirrhoses, on peut trouver un syndrome anémique associé, avec tous les caractères hématologiques de la maladie de BIERMER. Et pourtant, alors qu'on s'attendrait à trouver une achlorhydrie, on trouve de l'acide chlorhydrique libre, en quantité normale et quelquefois même augmentée, dans le suc gastrique. Il en est de même au cours de certaines autres affections telles que le Paludisme, qui s'accompagnent souvent d'une anémie macrocytique hyperchrome sans achylie gastrique.

A l'opposé, il arrive de découvrir dans certains cas une achylie, sans qu'elle s'accompagne d'une anémie concomitante : c'est le cas d'un malade atteint de Lymphogranulomatose maligne et dont nous rapportons l'observation au n° 69.

Le problème est donc loin d'être résolu.

Cependant, si nous voulons rester sur le terrain pratique, l'achylie, quand on la découvre doit amener de la part du clinicien, une meilleure étude de la formule sanguine.

La pratique systématique d'un tel examen, permet en effet de tirer partie d'une modification de la valeur globulaire ou de la taille des globules rouges et de faire un traitement spécifique dirigé contre le syndrome anémique associé.

Ainsi peut prendre naissance une nouvelle base d'action thérapeutique, dont le malade ne pourra que tirer bénéfice.

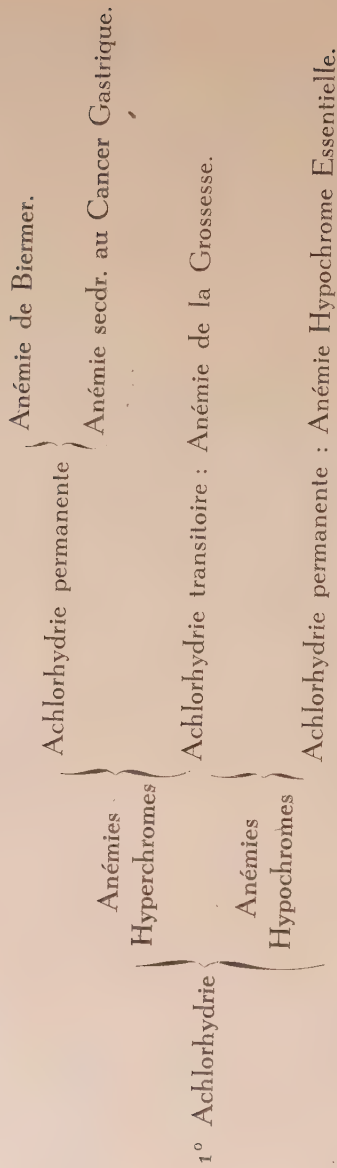
En d'autres termes, l'achylie gastrique qui, isolée, semble être une affection constitutionnelle, ne doit pas être considérée au cours des syndromes auxquels elle peut être associée, comme une simple coïncidence. Il est donc logique, d'en tenir compte tant du point de vue pathogénique que du point de vue thérapeutique.

On voit donc l'intérêt qu'il peut y avoir à rechercher systématiquement l'état du suc gastrique dans les différentes affections sanguines.

Pour notre part, le tubage gastrique et l'analyse consécutive du suc retiré, nous ont toujours été d'une aide particulièrement précieuse dans l'étude des anémies.

La qualité du suc gastrique permet même à notre avis, d'éclairer d'une façon toute schématique évidemment, la classification si difficile des anémies.

CLASSIFICATION DES ANÉMIES



Anémie idiopathique : Anémie Fébrile Aigue.

Anémies Hyperchromes

Anémies symptomatiques

2° Acide chlorhydrique présent dans le Suc Gastrique

- Absence de Facteur extrinsèque ? { Anémie macrocytique hyperchrome levuro-curable
- Inabsorption intestinale du principe hémopoïétique { Anémie Botriocéphalique. Anémie de la Sprue. Sténoses Intestinales. .
- Défaut d'emmagasinement du principe hémopoïétique dans le foie { Anémie Hyperchrome des Cirrhoses
- Mauvaise distribution du principe hémopoïétique { Anémie par Artério-sclérose.
- Défaut d'utilisation du principe par la moelle osseuse { Anémie Achrestique.

Anémies Hypochromes : Toutes les Anémies Hypochromes Secondaires.

- Anémies Isochromes { Anémie idiopathique : Anémie Aplastique. Anémies secondaires : Au cours de tous syndromes pathologiques.

Conclusions

CONCLUSIONS

1° Depuis la découverte de CASTLE, il est apparu que l'achylie gastrique tenait une place de plus en plus considérable dans la symptomatologie et la pathogénie de l'Anémie Pernicieuse.

2° Les travaux de HAYEM, de KNUD-FABER surtout, ont en outre signalé l'importance de l'achlorhydrie gastrique dans la symptomatologie et la pathogénie de l'anémie hypochrome essentielle.

3° Il nous a paru intéressant de voir si cette notion de l'achylie ou de l'achlorhydrie gastrique ne pouvait pas s'appliquer aux autres anémies primitives ou secondaires.

4° La littérature française et étrangère déjà abondante sur ce sujet apporte des documents qui semblent confirmer l'intérêt de l'étude du suc gastrique.

5° A cette littérature nous avons ajouté de nombreuses observations qui soulignent la relation existant entre les anémies primaires ou secondaires, et les modifications du suc gastrique.

6° Le tubage gastrique après histamine, est la condition indispensable de la recherche de ce test. C'est une opération facile, et sans danger.

7° La présence d'une achylie gastrique au cours d'une anémie primaire ou secondaire, et même au cours d'une autre affection sanguine également, n'a pas seulement un intérêt théorique. Elle a aussi un intérêt pratique. Elle commande en effet une thérapeutique précise, et parfois héroïque des anémies.

Bibliographie

BIBLIOGRAPHIE

ACHARD. — Anémie pernicieuse (*Clinique et laboratoire*, 30 juin 1923).

— Anémie pernicieuse. Caractère du syndrome. Faits cliniques (*Journal des Praticiens*, 12 mars 1927).

— Anémie pernicieuse, type Biermer : lésions, pathogénie, traitement (*Journal des Praticiens*, 19 mars 1927).

— Leçons cliniques sur les maladies du sang, 1933.

AHLBOM (H.-E.). — Simple achlorhydric-anemia. Plummer Vinson syndrome and carcinoma of mouth pharynx and oesophagus in women (*Brit. M. J.* 2 : 15 aug. 1936).

AIEVOLI. — La substance gastrique contre l'anémie pernicieuse (*L Riforma medica*, n° 10, 7 mars 1936).

ALLODI. — Il sintomo achilia gastrica nelle anemie perniciose e perniciosiformi (*Minerva Medica*, 28 juillet 1930).

ALLODI, PENATI, QUAGLIA. — Sur les anémies hypochromes essentielles (*Minerva Medica*, 1934, n° 15).

ALLODI et CERATI. — Contenu en chlore du suc gastrique obtenu par sondage (*Archivio per le scienze mediche*, octobre 1936).

ALLERTON. — Dessicated hog's stomach in pernicious anemia (*Lancet*, 2 : 795, 11 octobre 1930).

ALSTED. — Sur l'acide chlorhydrique dans l'estomac au cours de l'anémie pernicieuse (*Acta Medica scand.*, 24 mai 1934).

ALTSCHULLER (G.). — Sur la pathogénie de l'anémie hypochrome chronique et dite achylique, à propos d'une observation personnelle (*Acta Medica scand.*, 70, 1929).

ANTONELLI. — Anémie grave hypochrome cryptogénétique (*Il Polic. Sez. med.*, n° 6, 1932).

APPERLY. — Gastric acidity and its significance (*Lancet*, 4 janv. 1936).

APPERLY et CRABTREE. — (*Journal of Physiol.*, 1931, LXXIII, 331).

APPERLY et CARY. — *Am. J. digest. diseases and nutrition*, 466, 1931).

ARON et BAUER. — Anémies expérimentales chez le chien après gastrectomie (*Société de Biologie*, t. CXIII, p. 939. 1933).

ARTHUS, LOURAU, DE SACY. — La méthode de Whipple dans les anémies expérimentales. Anémie saturnine (*C. R. de soc. de Biol.*, n° 34, séance du 9 nov. 1935).

ARULLANI. — Le achilie gastriche nei rapporti con le varie anemie (*Riv. osp.*, 24 mai 1934).

AUBERTIN (Charles). — Les « Polyglobulies ». Revue générale (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, 1913).

— Anémie pernicieuse ; traitement par les préparations d'estomac desséché (*Année Méd. pratique*. Paris, 1931).

- Traitement des anémies graves par les extraits gastriques (*Année méd. pratique*, 1934).
 - L'anémie hypochrome chronique idiopathique (*Concours médical*, n° 6, 9 février 1936).
- AZERAD. — De l'opothérapie hépatique à l'opothérapie gastrique ; l'estomac, glande à sécrétion interne (*Annales de thérapie biologique*, 15 janv. 1935).
- BARATH (E.) et FULOP (J.). — Uber den pathogenetischen Zusammenhang Von Perniziosen anämie und polycythaemia Rubra (*Klin. Woch.*, 27 juillet 1935).
- BARER (A.) et FOWLER. — Influence de l'acidité gastrique et du degré d'anémie sur la rétention de fer (*Archives of internat. medicine*, n° 5, mai 1937).
- BARNETT (C.-W.). — Significance of gastric secretion (Achyilia) in pernicious anemia. (*Am. Journ. of Med. Sc.*, 184, july 1932).
- BARNETT et THEBAUT. — Traitement de l'anémie pernicieuse par le foie digéré (*The Journ. of Amer. Med. ass.*, 13 août 1932).
- BASTECKY et VARADI. — Pseudo-tumeur de l'estomac dans l'anémie pernicieuse (*Le sang*, n° 2, 1934 ; *Le sang*, n° 1, 1935).
- BECART. — A propos de la maladie de Biermer (*Arch. hospitalières*, n° 2, février 1937).
- BECART et LUQUET. — Gastrectomies et anémies consécutives (*Presse médicale*, 2 sept. 1936, p. 1.393).
- BEEBE et LEWIS. — (*Am. Journ. of Med. Sc.*, 181, 796).
- BEEBE et WINTROBE. — Effet de la viande de bœuf prédigérée par le suc gastrique sur l'anémie idiopathique hypochrome (*Arch. of Int. Medecine*, n° 9, sept. 1932).

BENCE. — (*Wiener Med. Woch.*, 1933, p. 1.055).

— (*Orvosi Hétlap*, 1934, 78).

— Lo stomaco e l'ematopoiesi (*Gior di Clin. Med.*, 10 juin 1936).

BENHAMOU. — Traitement de l'anémie de Biermer (*Presse Médicale*, 6 juin 1934).

— Les formes masquées de l'anémie de Biermer (*Annales de médecine*, mars 1936).

— L'anémie fébrile aiguë ou maladie de Lederer Brill (*Le Sud Méd. et Chir.*, 15 janvier 1937).

— Les anémies des cirrhotiques (*Le foie*, juin 1937).

— Les anémies tropicales (3^e conférence de la Société de pathologie géographique - Stockholm, 5 et 7 août 1937 ; P. M., 1937).

BENHAMOU, FOURES et MUTIN. — Cirrhose du foie avec polyglobulie traitée par la phénylhydrazine (Société Française d'hématologie, 5 juin 1937).

— Cirrhose du foie avec anémie hypochrome et microcytique traitée par le fer à hautes doses (Société Française d'hématologie, 5 juin 1937).

BENHAMOU et Mlle MARILL. — Forme camouflée de l'anémie de Biermer (*Bulletin et Mémoires Société Médicale Hôpitaux de Paris*, 20 mars 1936).

BENHAMOU et NOUCHY. — A propos de deux cas d'anémie tropicale macrocytique (Société Française d'Hématologie, 5 novembre 1937).

BERNARD (P.). — La méthode de Castle (*Les nouvelles thérapeutiques*, 8 novembre 1933).

BETHELL and GOLDHAMMER. — Standard for maximum reticulocytes values following ventriculin and intraveinuous liver extracts therapy in pernicious anemia (*Am. Journ. Of Med. Sc.*, 186, 480, 1933).

BICKEL. — Acquisitions récentes sur la pathogénie et le traitement des anémies (*C. R. Soc. Méd. Genève*, séance du 4 nov. 1936. *Praxis*, n° 47, 19 nov. 1936).

BINET. — Physiologie du suc gastrique (*Traité de physiologie*).

BODE et KRUMM. — Die einfache achlorhydriche Anämie (*Folia Haemat.*, 46 : 226-243 - Feb. 1932).

BODE et WEISSWANGE. — L'anémie achlorhydrique pure (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 2 décembre 1932).

— Simple achlorhydric anemia (*Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 58, 1195-1996 - 16 décembre 1932).

BOLDGREFF. — L'acidité du S. G. et du contenu de l'estomac à jeun (*Acta Med. Scand.*, 27 avril 1934).

BORDOLI. — L'hyperchlorhydrie dans l'ulcère duodénal (*Arch. ital. delle Malattie dell'app. Diger.*, mars 1936).

BORGHBJAERG et LOTTRUP. — Recherches sur le sang, dans l'achylie, particulièrement du point de vue de l'anémie pernicieuse (*Acta Medica Scand.*, 30 déc. 1929, n°s 5 et 6).

BOULIN, MOUTIER et R. LEHMANN. — Atrophie gastrique et anémie maligne intermédiaire (*Arch. Mal. App. digest.*, 1936).

BRAUN. — Mécanisme de l'action thérapeutique du facteur de Castle dans la maladie de Biermer (*Polska Gazeta Lekarska*, t. 13, n° 45, 4 nov. 1934 Lwow).

BRODIN, MADIER et Mlle TEDESCO. — Anémie grave par tumeur bénigne de l'estomac (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 1er avril 1935).

BROWER et SIMPSON. — *Am. Journ. of Med. Sc.*, p. 319, 1931).

BRUMM. — Chloro-anémie achylique (*Zentralblatt für Innere médizin.*, t. 57, n° 14, 4 avril 1936).

CANTERO et FAUTEUX. — Histamine et sécrétion gastrique. La valeur diagnostique dans l'achlorhydrie (*Union médicale du Canada*, n° 9, sept. 1935, p. 1032).

CARNOT et CAROLI. — Sur un cas d'ulcus érythrémi-que du duodénum (*Arch. Mal. App. Dig.*, décembre 1934, p. 1091).

— Erythémie hyperchylique (*Paris médical*, n° 14, 6 avril 1935).

CARNOT et RAMBERT. — La recherche du facteur antipernicieux dans le suc gastrique (*Annales médico-chirurgicales*, t. 2, n° 7, juillet-août 1937).

CASTLE. — L'achlorhydrie et l'anémie pernicieuse (*Brit. Med. Journ.*, 1929, I, p. 1120).

— The etiology of pern. anemia and related macrocytic anemia (*Ann. int. med.*, 7 janvier 1933).

— Etiology of pern. anemia and related macrocytic anemia (*Sciences* : 82, 152, 164, 23 août 1935).

— Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica, to p. a. I : the effect of the administration to patients with p. a. of the contents of the normal human stomach recovered after ingestion of beef-muscle (*Amer. J. med. Sc.*, 178, p. 748, décembre 1929).

CASTLE ET TOWNSEND. — Observation on the etiologic relationship of Achylia gastrica to p. a : II : the effect of the administration to patients with normal human gastric juice. (*Am. J. of Med. Sc.*, 178, p. 764, décembre 1929).

CASTLE, TOWNSEND et HEATH. — Observation on the etiologic relationship of Achylia gastrica to pernicious anemia. III. the nature of the reaction between normal human gastric juice and beef-muscle Leading to clinical limprovement and increased blood formation similar to the affect of liver feeding (*Am. J. Am. Med. Sc.*, 180, 305 - 1930, 18 sept.

CASTLE, HEATH et STRAUSS. — Observation concernant la relation étiologique de l'achylie gastrique à l'anémie pernicieuse IV. Etude biologique de la sécrétion gastrique chez les sujets atteints d'anémie pernicieuse mais ayant de l'acide chlorhydrique libre, celle de sujets non anémiques ou ayant de l'anémie hypochromique mais sans acide chlorhydrique libre, ainsi que du rôle de l'imperméabilité intestinale aux substances hématopoiétiques dans l'anémie (*The Amercian Journal of the Medical Sc.*, n° 6, décembre 1931).

CASTLE, HEATH, STRAUSS et HEINLE. — Observation sur la relation étiologique de l'achylie gastrique et de l'anémie pernicieuse. VI. Le siège de l'inter-réaction des facteurs alimentaire (Extrinsèque) et gastrique (Intrinsèque). Impossibilité de produire par l'incubation « in vitro » un principe thermostable (*Am. J. med, Sc.*, novembre 1937).

CASTLE, HEATH, STRAUSS et TOWNSEND. — Rapports des troubles digestifs et de l'anémie (*The Journ. of Am. Med. Sc.*, 26 septembre 1931).

CASTLE et HALE-HAM. — Observations sur le rapport étiologique entre l'achylie gastrique et l'anémie pernicieuse (*J. A. M. A.*, n° 18, 31 octobre 1936, p. 1456-63).

CASTLE et LOCKE. — Observations on the etiologic relation-ship of achylia gastrica to P. A. (*Journ. of the clinic. Investig.*, 30 avril, 6 août 1928).

CASTLE, TOWNSEND et HEATH. — Further observations on the etiologic relation-ship of Achylia gastrica to p. a. (*Lancet* I. 1062, mai 17. 1930) (*Journal clinic. Investig.*, 9 août 1930).

CASTLE et RHOADS. — (*Lancet*, I. 1932, p. 829).

— Etiologie et traitement de la Sprue à Porto-Rico (*Lancet*, 4 juin 1932, p. 1198).

CHABROL. — (*Presse Médicale*, p. 1660, 1934).

CHARPENTIER (M.). — Troubles gastriques avec polyglobulies et augmentation de la viscosité sanguine (Thèse, Paris, 1927).

CHASTAGNOL (H.). — Rôle de la sécrétion gastrique dans les anémies (en particulier dans les anémies pernicieuses) (Thèse, Paris, 1935).

CHAUDRE. — Anémie hypochrome chronique dite idiopathique (Thèse, Strasbourg, 1934).

CHENE et VANNIER. — Formes gastro-intestinales de la lympho-granulomatose maligne (*Gazette des hôpitaux*, n° 27, 2 avril 1932).

CHEVALLIER (P.). — La maladie de Biermer (*Le sang*, n° 4, p. 359, 1932).

CHEVALLIER (P.). — De la classification des anémies (*Prat. Méd. Fr.*, n° 15, octobre 1934).

- Les anémies hyperchromes primitives (*Prat. Méd. Fr.*, n° 15, octobre 1934).
- L'anémie hypochrome essentielle ou achylique (*Prat. Méd. Fr.*, n° 15, octobre 1934).
- L'anémie hyperchrome essentielle achylique, la chlorose tardive et la chlorose dyspeptique de Hayem (*La pratique médicale française*, n° 15, octobre 1934).
- Les gastropathies muettes ou presque muettes et leur importance en pathologie générale (*Paris Médical*, 6 avril 1935).
- L'intérêt de la gastroscopie dans les anémies graves (*Lyon Médical*, n° 29, 15 juillet 1936, p. 61).
- Les anémies (*Journal Médical Français*, décembre 1937).

CHEVALLIER et MOUTIER. — Gastrite atrophique en aires (*Arch. Mal. App. Dig.*, p. 193, 1935).

- Les gastrites atrophiques diffuses (*Arch. Mal. App. Dig.*, février 1935, p. 198).

CHEVALLIER (P.), GUTMAN, SALOMON et FIEH-RER. — Sur la reprise très rapide de la sécrétion gastrique dans la maladie de Biermer traitée par le foie (*Le sang*, II. 1933).

CHEVALLIER, MOUTIER, STEWART et SEVAUX.
— Aspect de la muqueuse gastrique dans l'anémie hypochrome achylique (Soc. Franç. d'hématologie, séance du 5 juillet 1934. In : *Le sang*, n° 8, 1934).

CHEVALLIER, MOUTIER et SEVAUX. — L'expression clinique des achlorhydries (*Arch. Mal. App. Dig.*, février 1935).

COLUMBAN. — Role of stomach in pathogenesis of anemia (*Clujul medical*, 17. 1er avril 1936).

- CONNER (H.-M.). — The treatment of P.A. with swine stomach. (*Journ. of Am. Med. Ass.*, 8 février 1930).
- CONNER (M.). — Aspect héréditaire de l'achlorhydrie dans l'anémie pernicieuse. Etude de l'acidité gastrique chez 154 parents de 109 malades atteints d'anémie pernicieuse (*The Journ. of Am. Med. Ass.*, 1er mars 1930, p. 606).
- Increase of reticulated erythrocytes in P. A. following intra-muscular injections of gastric juice (*Proc. Staff. meet. Mayo clin.*, 15 avril 1932).
- CORELLI. — Anémie hypochrome et fer. (*Il policlino. sez. Med.*, n° 3, 1er mars 1936).
- COSIN (C.-F.) et HURST. — Case of non addisonian anaemia with achlorhydria resulting from gastro-jejunosomy, performed for duodenal ulcer. (*Guy's Hosp. Rep.* 80, 414-416. Octobre 1930).
- CROSETTI. — La thérapie gastrique dans les anémies. Revue synthétique de nouvelles acquisitions dans la thérapie diététique et surtout de l'anémie pernicieuse (*Le sang*, n° 9, 1932. *Haematologica* 1931. Fasc. 2).
- DAMESHEK (W.). — Primary hypochromic anemia (Erythro-Normoblastic anemia) (*Am. Journ. of Med. Sc.* 182 : 520 - octobre 1931).
- DAVIDSON. — Un cas d'anémie pernicieuse avec retour de la sécrétion gastrique après guérison (*Brit Med. Journ.*, 4 février 1935).
- DAVIES. — Simple achlorhydrie anaemia (*Lancet*, 2 . 385-391, 22 aug. 1931).
- DAVIES (D.-T.). — Studies on achlorhydria and anaemia. (*Quart. Journ. Med.* 24 : 447, july 1931).

DAVIES et JAMES. — Achlorhydria and anaemia in advancing years. (*Lancet*, 2 : 899-901, 25 octobre 1930).

DAVIES et VANDERHOFF. — Développement d'une anémie pernicieuse chez un malade en observation. (*Virginia Med. Monthly, Rich mond*, juillet 1930, p. 25).

DEBENEDETTI et CURRADO. — L'anémie hypochrome achylique (*Minerva Medica*, t. I, n° 17, 28 avril 1933).

DEDICHEN. — Sur les modifications sanguines après les résections gastriques (*Acta chirurgica Scand.*, 18 juin 1934).

DEDICHEN (L.). — Achylia as factor in pathogenesis of pernicious anemia in aged persons ; study of 85 year old twins (*Acta med. scandinav.* 77, 97, 99, 1931).

DEJUST-DEFIOL. — Le principe anti-anémique des extraits gastriques (*Le sang*, 1935, n° 3, p. 265).

DEJUST (S.). — De l'aliment au médicament. La méthode de Castle (*Bull. Soc. Scient. hyg. alim.*, t XXIV, n° 5, 1936, p. 199).

DELANDE et MARX. — Physiologie de l'estomac ré-séqué (*Ann. de thérapie biologique*, 15 mars 1935).

DESTREE et GODART. — Le repas peptoné, l'histamine et l'insuline dans l'étude de la sécrétion gastrique (*Journal belge de G. E.*, t. 2, n° 10, décembre 1934, p. 7-27).

DIEHL et KHUNAU. — La vitamine B₂ constitue-t-elle le facteur extrinsèque ?... (*Deutsch. Arch. f. Klin Med.*, 1933, p. 149).

- DI GUGLIELMO (G.). — Questions d'actualité dans le domaine des anémies (*Boll. Soc. Med. Chir.*, 1934, p. 58).
- DOMINICI et PENATI. — Osservazioni critiche sul trattamento dell'anemia perniciosa con estratti di stomaco (*Min. Med.*, 18 août 1931).
- DOUMER et BUTTRAUX. — Estomac et hémapoïèse (*Vie médicale*, n° 14, p. 575-578, 25 juillet 1936).
- DREYFUS. — Le suc gastrique concentré et son action hémapoïétique. Le rôle de l'estomac dans l'anémie perniciuse. (*Paris Médical*, 11 février 1933).
- Anémies dites agastriques. Rôle du tube digestif dans la maladie de Biermer. (*Sang* 2 1933, p. 716).
- DUCUINQ, MILETZKY et SOULA. — Anémie expérimentale après gastrectomie (*Sang* 10 : 409-632, 1936).
- DUCUINQ, SOULA et FRANKEL. — La gastrectomie totale chez l'homme (*Journ. de chirurgie*. T. XLIV, p. 175-205, 1934).
- DULCIN et BONDARENKO. — *Le sang*, p. 1048, 1934.
- EINHORN. — Achylia gastrica (*Med. Record.*, juin 1892).
- ETIENNE, VERAÏN et LEUYAT. — La gastrothérapie de l'anémie perniciuse de Biermer (*Presse Médicale*, 19 mai 1934, p. 809).
- FABER et BLOCH. — Ueber die pathologischen Veränderungen am digestionstractus bei der Perniciosen Anämie ind ueber die sogenannte darmotrophie (*Ztschr. f. klin. Med.*, n° 98, 136, 1900).
- FABER. — Achylia gastrica mit Anämie (*Médiz. Klin.*, Berlin, 1909, p. 1310).

- Relations of anaemia to achylia and gastritis chronica (*Med. Press. et circ.*, London, 1913, n° 97, p. 374).
- Anamische Zustände bei der chronischen Achylia gastrica (*Berlin, Klin. Woch.*, 50-958, 1913).
- L'origine intestinale de l'anémie pernicieuse (*Annale of clinical medicine*, avril 1926, p. 788, n° 10).
- Traitement de l'anémie pernicieuse par des substances gastriques desséchées (*Ugest. f. Laéger*, 92-467, 15 mai 1930).

FABER (K.). — La gastrite et ses conséquences (*Oxford Univers. Press.*, Londres, 1935).

FABER et GRAM. — Relations entre l'achylie gastrique et les anémies simples et pernicieuses (*Arch. of internal. médecine*, n° 5, novembre 1934, 15).

FAIRLEY HAMILTON. — Etude sur la régénération du sang dans les maladies tropicales (*Transactions of the royal Soc. tropical Med. and hygiène*, mai 1934, n° 6).

FASIANI et CHIATELLINO. — Syndrome anémique chez les opérés de l'estomac. (*Presse Médicale*, t. XLII, 26 déc. 1934, n° 103).

- Anémies consécutives à une résection gastrique (*Arch. Ital. Mal. App. digest.*, 3 : 447-499, avril 1935).

FEDGIN et PLOUSKIER. — Signification clinique et biologique de la réaction de Singer (preuve biologique de la présence du principe de Castle dans le suc gastrique) (*Wiener. Klin. Woch.*, t. 69, n° 23, 5 juin 1936, p. 723).

FERRATA et BOSELLI. — Über die basophilen Substanzen, Welche in den Erythroblasten und erythrocyten in frischen in fixierten Trockenpreparaten enthalten sind. (*Fol. Haemat.* (Lpz), n° 10, p. 451, 1910).

FIESSINGER. — Le foie dans les anémies (anémie pernicieuse) (*Rev. gén. de clin. et ther.*, 49 : 705-708, novembre 2. 1935).

FILO (E.). — Les altérations sanguines dans le cancer de l'estomac. (*Bratislavske Lekarske Listy*, 1934, p. 259).

FITZ-HUGH et CRESKOFF (A.-J.). — Suc gastrique humain « depeptinisé » dans le traitement de l'anémie pernicieuse. (*Am. Journ. of Med. Sc.*, avril 1936).

FLEISCHACKER et SCHLESINGER. — *Med. Klin.* (59. 332, 1934).

FLEYS (J.-B.). — Contribution à l'étude du cancer de l'estomac à forme anémique (Thèse de Paris, 1935).

FLOOD et WEST. — Properties of Castle intrinsic factor. (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 34 : 542, mai 1936).

FONTES, KUNLIN et THIVOLLE. — Impossibilités de produire une anémie de Biermer par la gastrectomie totale (*C. R. Soc. de Biol.* 120 : 1291-1294, 1935).

— Le métabolisme du fer et l'hématopoïèse chez le chien après gastrectomie totale et exclusive (*Le sang*, t. 4, 1936).

— L'anémie consécutive à la gastrectomie ne peut être hypochrome (*Nutrition - Français*, n° 4, 1936).

FONTES et THIVOLLE. — Recherches expérimentales sur les processus chimiques de l'hématopoïèse et sur la pathogénie des anémies (*Le Sang*, t. 4, 1930).

— Le tryptophane et l'histidine sont des acides hématogènes (*C. R. Soc. de Biol.*, p. 1088, 1930).

— Rôles pathogéniques et thérapeutiques du tryptophane et de l'histidine dans l'anémie pernicieuse essentielle (*Soc. de Biol.*, p. 219, 1931).

— Carence en tryptophane et en histine envisagée comme pathogénie de la maladie de Biermer. Thérapeutique des anémies par supplémentation de l'organisme en acides aminés hématogènes (*Soc. de Biol.*, p. 1395, 1930).

— Elimination du fer et anémie expérimentale (*Le Sang*, 1932, t. VI, p. 691).

FOUTS et ZERFAS. — Liver-gastric tissues préparations in the treatment of pernicious anemia (*The Journ. of Am. Med. Ass.*, 15 juillet 1933).

FOUTS, HELMER et ZERFAS. — Hémopoéitic response to I. M. Injections of concentrated Human gastric Juice (*Brit. Med. Journ.*, janvier 1934).

FOWLER et BARER. — Etiologie et traitement de l'anémie hypochrome idiopathique (*Am. Journ. of Med. Sc.*, nov. 1937).

FRANKE (K.). — Traitement le meilleur et le plus économique dans l'anémie pernicieuse (*Klin. Wschr.*, n° 13, p. 127, 1934).

FRIEDENWALD et MORRISSON. — Clinical significance of achylia relation to pernicious anemia (*Internat M. digest.* 20 : 244-250, avril 1932).

- FRIEDMANN. — The value of polycythemia for the diagnosis of duodenal ulcer based upon sixteen operatively demonstrated cases (*Med. Res.*, 16 mai 1914).
- GALVAN GONZALES. — Rôle du mucus dans la pathologie gastrique (*Arch. Mal. App. Digestif*, 1936, p. 697).
- GANSSELEN (M.). — Der derzeitige Stand Unserer Keuntnis von der perniziösen Anämie und ihrer Behandlung (*Med. Welt.*, n° 46, 1932).
- GEBHARDT et CARIO. — Die Wirkung von Magensaft und einigen Verdauungsprodukten of Retikulo-cytenzahl und Blutregeneration (*Dtsch. Med. Wschr.*, n° 19, mai 1932).
- GLANVILL et HURST. — Case of Addison's anaemia with achlorhydria resulting form gastro-jejuno-stomy performed for gastric ulcer (*Guy's Hosp. Rep.* 80, octobre 1930).
- GOLDHAMMER. — Syndrome d'anémie pernicieuse chez les malades gastrectomisés (*Surgery. Gyn. and Obst.*, p. 257, 1933).
- Relations entre le volume du suc gastrique et l'érythropoïèse chez des sujets atteints d'anémie pernicieuse non traitée (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 476, 1934).
 - Suc gastrique de malades atteints d'anémie pernicieuse (*Am. J. of Med. Sc.*, mars 1936).
 - Suc gastrique de sujets atteints d'anémie pernicieuse en rémission (*Am. Journ. of Med. Sc.*, janvier 1937).
- GOLDHAMMER, ISAACS et STURGIS. — Le rôle du foie dans l'hématopoïèse (*Am. Journ. of Med. Sc.*, 188, 193, 1934).

- GOLOB. — Study in familial achylia gastrica with collateral observations on its relations to gastric cancer and pernicious anemia (*New-York state J. Med.* 32, 647-651, june 1. 1932).
- GONDARD (L.). — Les traitements modernes de l'anémie pernicieuse (*Gazette des Hôpitaux*, 24 août 1935).
- GORSE. — Anémies après gastrectomie (*Prat. Med. Franc.*, février 1936).
- GORSE (J.). — Les modifications sanguines au cours des syndromes gastriques (*Cahiers de gastro-entérologie : supplément à la Gazette médicale de France*, 15 novembre 1936, n° 16).
- Essai sur les modifications sanguines au cours des syndromes gastriques (Thèse Paris, 1936).
- GOUGET. — La polyglobulie dans l'ulcère du duodénum (*Presse médicale*, 13 juillet 1914).
- GOUNELLE et CHAUDRE. — L'anémie hypochrome chronique idiopathique (*Le Sang*, t. VIII, n° 9, 1934).
- GRAM (H.-C.). — A study of the developpement of pernicious anemia (*folia Haemat.* 39, p. 461, janvier 1936).
- GREENSPOON. — La nature du principe anti-pernicieux de l'estomac. Méthode pour améliorer les préparations gastriques (*The Journ. of Am. Med. Ass.*, 25 janvier 1936).
- GREPPI (E.). — Sur les anémies hypochromes par microcytose et sur leur évolution en anémie pernicieuse (*Haematol* 1934, t. 15, fasc. 7 ; in *Le Sang*, n° 6, 1935).

GRINKER. — Anémie pernicieuse, achylie gastrique et dégénérescence médullaire associée (*Arch. Inter. Med.*, 15 septembre 1926).

GRIVA (L.). — Les anémies des néphrites (*Minerva Médica*, n° 45, 1932).

GRIVA et ASINELLI. — Les anémies des néphrites (*Arch. per le Sc. Med.*, n° 12, 1932).

GROEN et SNAPPER. — Défectuosité de l'alimentation à l'origine de l'anémie macrocytaire (*Am. Journ. of Med. Sc.*, n° 5, mai 1937).

GUILLAUME. — Syndrome de Lichteim et syndrome glosso-gastro-anémique (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1935, p. 357).

— Etude physiopathologique sur le rôle hématopoiétique de l'estomac. Introduction à l'étude des gastrites anémiantes et hyperémiantes (*Arch. Mal. App. Dig.*, 3 mars 1936).

— Etude physiopathologique sur le rôle hématopoiétique de l'estomac. Les anémies provoquées post-opératoire des gastrectomie (*Arch. Mal. App. Dig.*, nov. 1936).

— Physiopathologie des anémies digestives non hémorragiques et en particulier des anémies achyliques (*Gazette des Hôpitaux*, n°s 93 et 95, novembre 1936).

— Les anémies digestives ; remarques physiopathologiques et thérapeutiques (*Arch. Mal. App. Dig.*, janvier 1937).

GUNN (J.-A.). — Etiologie et traitement de l'anémie pernicieuse (*Brit. Med. Journ.* 1933, p. 689).

- GUTZEIT et HERMANN. — Zur wirkung von Magens-
toffen auf die perniziose anemie. Nativen Magen-
saff Pylorus und Funduschleimhaut Dinndarm-
Wand (*Munch. Med. Woch.* 1931, 13 février, p.
266).
- HADEN. — Macrocytosis of the erythrocytes and achlo-
rhydria in pernicious anemia (*The Journ. of Am.
Med. Ass.*, 1932, p. 202).
- Anémie achlorhydrique simple, p. 1938 (*The Jour-
nal of the American Medical Assoc.* XCIC, n° 17,
22 octobre 1932).
- HADEN et SINGLETON. — Disturbances of menstlua-
tion due to simple achlorhydric anemia (*Am. J.
Obstet. et Gynec.*, 26, 330, 335, septembre 1933).
- HAHN. — Surgical aspects of P. A. With special refe-
rence to the treatment (*Am. Journ. of Med. Sc.*,
juillet 1934, p. 60).
- HALLANDER. — Du traitement de l'anémie simple avec
achylie par les grosses doses de fer métallique (*Ac-
ta. Med. Scandi.*, n° 12, 27 avril 1934).
- HANSEN. — Sprue européenne symptômes et pathogé-
nie (*Deutsche Medizin. Wochens*, n° 22, 28 mai ;
n° 23, 4 juin 1937).
- HARE (D.-C.). — Simple achlorhydric anemia treated
by iron (*Brit. Med. J.* 2 : 888, 14 nov. 1931).
- HARTFALL. — Some observations on achlorhydria and
anemia (*Brit. Med. J.*, 27 janvier 1934).
- Achlorhydrie (*Guy's Hosp. Report.*, janvier 1932).
- HARTFALL et WITTS. — Gastric secretion in simple
achlorhydric and allied anaemias (*Guy's Hosp. Rep.*,
janvier 1933).

- Intrinsic factor of Castle in simple achlorhydric anemia (*Guy's Hosp. Rep.*, janvier 1933).
- HARTFALL, LEEDS et LOND. — The anaemia of carcinoma of the stomach (*Lancet*, janvier 1933).
- HAYDEN et APFELBACH. — Lymphogranulomatose intestinale (*Arch. of Pathol. and Laborat. Med.*, nov. 1927).
- HAYEM. — Note sur l'action du fer dans l'anémie (C. R. Académie des Sciences 83 : 985, 990, 1876).
 - *La médication ferrugineuse*, 1881.
 - *Leçons sur les maladies du sang*, 1900 (Parmentier et Bensaude).
- HAWKSLEY et MEULENGRACHT. — (*Lancet*, 18 juillet 1936).
- HEATH. — Contribution clinique et expérimentale à la question : foie et érythropoïèse (*Folia Haematologica*, mars 1934).
- HERMANN, CONNERY et GOLDWATER. — (*Am. J. of Med. Sc.*, 1934 - 188, 343).
- HELMER et FOUTS. — Etudes du facteur intrinsèque du suc gastrique chez l'homme (*Am. J. of Med. Sc.*, 3 sep. 1937).
- HELMER, FOUTS et ZERFAS. — Gastro-intestinal studies. I : Gastric Juice in P. A. (*J. Clin. Invest.*, II, 1129, 1932).
 - Increased potency of liver extract by incubation with human gastric juice (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1933, p. 775).
- HELMER, FOUTS et ZERFAS. — The formation of hémopoïétic substance in concentrated human gastric juice (*Am. Journ. of Med. Sc.*, janvier 1934, p. 36 à 49).

- Etude gastro-intestinale : Détermination des enzymes sur des pièces nécropsiques provenant des cas d'anémies pernicieuses et de pellagre (*Arch. Mal. App. dig.* 1935, p. 105).
- Relation-ship of the intrinsic factor to a hemopoietic material in concentrated human gastric juice (*Am. Journ. Med. Sc.*, 188, 184, 1934. *Arch.* 1934, p. 768).
- HELMMEYER. — Zur physiologie und pathologie des erythrocyten regulation (*Congr. f. inn. Med.* 45, 1933).
- HENNIQ et STREGGER. — (*Klin. Woch.*, 1930, t. II, p. 2145).
- HENNIQ et BRUGSCH. — La répartition des facteurs anti-anémiques dans la muqueuse gastrique (*Deut. Med. Woch.*, 1er mai 1931, t. 1, p. 757).
- HERXHEIMER. — Nachtrag zu meiner Mitteilung : Heilung eines falles von Hautsarkomatose durch thorium X. (*Munchen Med. Wochn.*, 1913, t. X, 185).
- HIRSCHLOECK. — Achlorhydric anemias. (*Minnesota Med.* 16 : 617, 623, octobre 1933).
- HITZENBERGER. — Wie diagnostiziert und behandelt Mande achylische chloranemie (*Arztl Praxis* 6 : 59, 15 février 1932).
- *Med. Klin. Woch.*, 22 septembre 1934.
- Die Rolle der magens und der Bluthreedung (*Klin. Woch.*, 1934, II, 1345).
- HITZENBERGER et TURCHFELD. — Polycythémie avec volume total de sang diminué (*Klin. Woch.*, 4 juin 1929, p. 1083).
- HOLST-LARSEN. — De l'anémie consécutive aux opérations sur l'estomac (*Acta Medica Scandinavica*, t. 83, n° 1, 4 septembre 1934).

- HOFF. — Pathologie sanguine et sécrétion gastrique (*Munchener Medizinische Wochenschrift*, 14, 4 avril, n° 15, 11 avril 1935).
- HORAK. — Anémie hyperchrome de la lympho-granulomatosé (*Casopis Lekaru Ceskych*, 1934, p. 629).
- HURST. — Achlorhydrie et achylie gastrique et le rapport avec anémie addisonienne (*Quater Journ. of Med. Oxford*, 1 janvier 1930).
- Achlorhydria, its relation to P. A. and others diseases (*Lancet*, 1923, p. III).
- L'importance clinique de l'achlorhydrie (*Annual meeting of the Brit. Med. Ass.* 1934 ; *Arch. Med. App. Dig.* 1934, p. 480).
- ILLIG. — Sur le traitement de l'anémie P. par l'estomac frais de porc (*Munch. Med. Woch.*, 23 décembre 1932).
- IMPERATI. — Resezione gastrica e anemia perniciososa (*Reforma medica*, 24 mars 1934, p. 461).
- IONESCO et BONCIU. — Contribution à l'étude de l'anémie pernicieuse gravidique (*Sang*, n° 5, 1935, p. 510).
- ISAAC et STURGIS. — The treatment of P. A. with dessicated stomach (*Fol. Haem.* XLII, 1930).
- ISAAC, STURGIS, GOLDHAMMER et BETHELL.
— (*The Journ. of Am. Med. Ass.*, 193 , p. 629).
- ISAAC et STURGIS. — (*The Journ. of Am. Med. Ass.*, 95, p. 585, 1930, 23 août).
- ISAAC et GOLDHAMMER. — Inadequate Amount of gastric secretion as a factor in the production of P. A. (*Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 31. 706. 1934).

- ISRAEL et FROEHLICH. — Les gastrectomisés. suites opératoires. Sang et sécrétion gastrique (*Presse Médicale*, 22 juillet 1936, p. 1194, n° 59).
- ITELSON et KOCEN. — (*Le Sang*, 1936, p. 602).
- IVY, MORGAN et FARRELL. — Effects of total gastrectomy, experimental achylia gastrica in dogs with occurrence of spontaneous anemia and anemia of pregnancy. (*Surg. gynec. et Obst.*, 53, 611-620, nov. 1931).
- JEQUIER (E.). — La fonction antipernicieuse de l'estomac (*Revue médicale de la Suisse Romande*, 25 décembre 1936).
- JOFFE et JOLLIFFE. — L'acidité gastrique chez les alcooliques. Observations sur les rapports entre les vitamines B. et l'achlorhydrie (*The Am. Journ. of Med. Sc.*, 4 avril 1937).
- JOHANSEN. — Achylie dans l'anémie pernicieuse après traitement par le foie de veau (*Journ. of Am. Med. Ass.*, 25 mai 1929).
- JOLLY. — *Traité technique d'hématologie* (1923).
- JONES, BENEDICT et HAMPTON. — Variations de l'aspect de la muqueuse gastrique dans l'anémie pernicieuse (*Am. Journ. of Med. Sc.*, n° 5, novembre 1935).
- KAMERLING. — Méthode expérimentale de Singer sur les animaux, pour la mise en évidence du principe de Castle (*Wiener. Klin. Wschr.*, 30 septembre 1935, p. 1140).
- KAMERLING et GROTEPASS. — Preuve de l'existence du principe antipernicieux dans le suc gastrique (*Nederlandsch tijdschrift voor Geneeskunde*, n° 19, mai 1936).

- KARCZAC. — Recherches nouvelles sur la pathogénie de l'anémie pernicieuse (*Orvosi hetilap*, 9 nov. 1935, p. 1188).
- KAZNELSON. — Achylic chloranemia (*Folia Haematologia*, 54 : 33-52, 1935).
- KAZNELSON, REIMANN et WEINER. — Achyliche chloranémie (*Klin. Wchnschr* 8 : 1071, 1074, 4 juin 1929).
- KELLOGG, METTIER et PURVIANCE. — (*Journ. of Clin. Invest.*, 15 mai 1936).
- KLEINER. — Chloranémie achylique (*Orvosi hetilap* 76: 9 juillet 1932).
- KOCK. — Transformations du relief de la paroi gastrique dans les leucémies et les pseudoleucémies (*Fortshr. a. d. Geb. d. Rontgenstrahlen* 48, septembre 1933).
- KOUTCHALOWSKY. — Sur la pathogénie des gastrites et leurs rapports avec les différentes fonctions organiques. (*Presse médicale*, 12 février 1936).
- KUMAGAI et SHIMIZU. — Contribution à l'étude des anémies pernicieuses gravidiques et puerpérales particulièrement en comparaison avec l'anémie de Biermer (*Folia hematologica*, mars 1934).
- KUNSTLER. — Anémie hyperchrome avec hyperacidité (*M. Rec.*, 142, 7 août 1935).
- LABBE et BALMUS. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac. (*Le Sang*, 1935, n° 2).
- LAMI. — Sur la polyglobulie gastrogène (*La Riforma Medica*, 8 février 1936).
- LAMY et SEE (G.). — Thérapeutique moderne des anémies (*Bull. Gén. de therap.*, t. 187, n° 9, 1936).

LAUBRY, MARCHAL et GIROUX. — Maladies du sang et des organes hématopoiétiques (Traité, 1933).

LEGGER et AMYOT. — Dégénérescence combinée subaigue de la moelle chez un anémique manifestant les signes de déficience hépato-rénale et, en plus, anachlorhydrique (*Union médicale du Canada*, décembre 1931).

LEHMANN. — Les atrophies gastriques dans les anémies idiopathiques et les métanémies (Thèse Paris, 1936).

LEMAIRE. — Anémie pernicieuse d'origine digestive (*Progrès Médical*, 30 octobre 1928).

LEMAIRE et LAMBIN. — Le problème de l'anémie pernicieuse (*Le Sang*, 7 janvier 1933, n° 2).

LESAGE. — Anémie pernicieuse avec achylie gastrique, lithiase vésiculaire et pyelographie (*Union Médicale du Canada*, septembre 1935, p. 983).

— Contribution à l'étude des chloranémies achlorhydriques du type Faber (*Union Médicale du Canada*, n° 12, décembre 1933).

LESTER. — Clinical syndromes that include achlorhydria (*Journ. of Am. Med. Ass.*, 6 septembre 1930).

LESCHKE. — Traitement par l'estomac des maladies de Biermer hépato-résistantes (*Med. Klin.*, 26 septembre 1930, p. 1439).

LEVISON. — Relations de l'achylie gastrique avec les infections chroniques et l'anémie pernicieuse (*Journ. Lab. and Clin. Am. St-Louis*, 1921-22, p. 652).

LEVENT. — Traitement des anémies par le foie (Méthode de Whipple) (*Gazette des Hôpitaux*, 5 nov. 1930, p. 1673).

- LEVINE et LADD. — Study of 150 consecutive cases of Pernicious anemia with special reference to gastric acidity (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, août 1921).
- LOURAU, DE SACY et ARTHUS. — Tests physiologiques des principes antianémiques contenus dans le foie (*Presse médicale*, 28 juillet 1937).
- LOTTRUP. — Chronic arthritis gastric achylia and anemia (*Hospitalstidende*, 72, 10 octobre 1929).
- LUBLIN. — Anemia following gastric operations (*Am. J. Digest. et Nutrition*, 8-10 mars 1936).
- LIESCH et FRANCIA. — Contribution à l'étude des anémies de la grossesse (*Riv. di clin. Med.* 1933, n° 17-18).
- LUNEDEI et LIESCH. — Ulcère gastro-duodéal. Polycythémie essentielle (*Rivista di clin. Med.*, juillet 1935, p. 485).
- MACH. — Sécrétion gastrique et hypochlorhémie (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, t. 65, n° 1, 5 janvier 1935).
- MACHT et PAULSON. — Comparative pharmacology of stomach washings from pernicious anemia and essential achylia (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 29, 324-325, décembre 1931).
- MAHLO. — Relation entre l'estomac et les images sanguines, signification. (*Deutsch Med. Wchnschr.*, 14 juin 1935).
- MAIRANO. — Hyperglobulie dans l'ulcère duodéal (*Minerva medica*, 8 septembre 1934).
- MARCORELLES. — Anémie et cancer de l'estomac (Thèse, Paris, 1910).

MELLAND. — Anémie sévère avec achlorhydrie (*Brit. Med. Journ.*, I, 13 mai 1933).

MELOCCHI. — Anémie hypochrome achylique (*Giorn. di Clin. Med.*, 10 avril 1934).

MERKLEN, KABAKER et WARTER. — Sécrétion gastrique sous l'influence de l'histamine (*Arch. Mal. App. Dig.*, 1933).

MERKLEN, ISRAEL et FROEHLICH. — De la sécrétion gastrique chez les gastrectomisés (*Presse médicale*, 16 février 1935).

— Le sang chez les anciens gastrectomisés (1er juillet 1936).

— Sécrétion gastrique des gastrectomisés. (*Nutrition (Français)*, t. VI, n° 4, 1936).

MERKLEN et ARON. — Heureux effets de l'ingestion de l'acide chlorhydrique dans l'anémie de Biermer (*Soc. Franç. d'Hématologie*, séance du 5 juillet 1933).

— Anachlorhydrie (*Soc. belge de gastro-entérologie*, février 1933, Strasbourg).

MERKLEN et GOUNELLE. — Anémie chronique hypochrome. Syndrome neuro-anémique et psycho-anémique, hémorragies, achylie, hépato-résistance (C. R. de la Société Française d'hématologie, in *Le Sang*, n° 8, 1932).

MERKLEN, GOUNELLE et CHAUDRE. — Nouvelle observation d'anémie hypochrome chronique, achlorhydrie gastrique normale. Remarque sur la classification des anémies (*Soc. Franç. d'Hem.*, 3 nov. 1932).

- MERKLEN, ISRAEL et JACOB. — Effets de l'opothérapie antrale sur la sécrétion fundique chez les hypochlorhydriques et les anachlorhydriques. (*Nutrition* (Français), n° 4, 1936).
- MEISSNER. — Anémie pernicieuse et conditions similaires (*Klin. Wochen.* Berlin, 7 juin 1930).
- METTIER et MINOT. — Rôle du fer dans la formation du sang. Modification de l'acidité gastrique au cours de certaines anémies (*Am. Journ. of Med. Sc.*, janvier 1931).
- METTIER, KELLOG et RINGHART. — Relation étiologique de l'achlorhydrie avec l'anémie, avec référence particulière sur l'effet des grandes doses de fer (*Am. Journ. of Med. Sc.*, nov. 1933).
- METTIER, MINOT et TOWNSEND. — Scorbut chez l'adulte. Spécialement, effet des aliments riches en vitamine C sur la formation sanguine (*Journ. of Am. Med. Ass.*, 11 octobre 1930).
- MEULENGRACHT. — Anémie achylique simple (*Acta Medic. Scandin.*, n° 3, 29 août 1932).
- Anémie achylique après gastro-entérostomie et gastrectomie partielle (*Acta Medic. Scandin.*, fasc. 1-2, 1934).
 - Nouvelles recherches sur la présence du facteur anti-anémique dans les préparations de la substance gastrique desséchée du cardia, des régions fondiques, pyloriques et duodénales. V : préparation avec le duodénum (*Acta, Med. scand.*, mars 1935).
 - Sur l'étude de la présence du principe antianémique dans les préparations d'estomac desséché provenant des régions du cardia, du fundus et du pyllore. Préparation de la région du cardia (*Acta Med. Scand.*, août 1935).

— L'anémie pernicieuse de Biermer et les glandes pyloriques (*Nordisk Medicinsk Tidskrift*, mai 1935, Stockholm).

— Les anémies (*German hematological Society : in the Lancet*, 12 juin 1937).

MEULENGRACHT et HECHT-JOHANSEN. — Traitement de l'anémie pernicieuse avec l'estomac et les extraits gastriques (*Presse médicale*, 19 nov. 1930).

MEULENGRACHT et SCHIODT. — Activité de la préparation de la pepsine et de la rennine, de l'estomac desséché, respectivement du cardia, du fundus et du pylore (*Acta, Scand.*, 24 mai 1934).

MEUNIER (Léon). — De la constance dans l'acidité du suc gastrique (*Arch. Mal. App. Digest.*, 1936).

MEURDRAC. — Etude de la sécrétion gastrique par le tubage en série (Thèse Paris, 1925).

MEYER et BURGDORFF. — La physiopathologie du tube digestif après gastrectomie (*J. de chirurgie*, XLV, 462, 1935).

MICHELLI. — Achylie gastrique et anémie (*Arch. Ital. dei Mal. del App. Dig.*, avril 1935).

MIDDLETON et STIEHM. — L'influence du suc gastrique sur l'érythropoïèse dans l'anémie pernicieuse (*Am. Journ. of Med. Sc.*, décembre 1930).

MILLER et RHOADS. — (*J. of Clin. Invest.*, 14, p. 153, 1935).

MILLS. — Idiopathic hypocromemia (*Am. J. of Med. Sc.*, octobre 1931).

MINOT. — L'importance du traitement de l'anémie pernicieuse sur une base quantitative (*J. of Am. Med. Ass.*, 3 décembre 1932).

MINOT et CASTLE. — L'interprétation de la réaction reticulocytaire (*Lancet*, 10 août 1935).

MINOT, COHN, MURPHY et LAWSON. — Treatment of P. A. with liver extracts. Effects on the production of immature and mature red blood cells. (*Am. J. of Med. Sc.*, mai 1928).

MINOT, MURPHY et STETSON. — Activité d'une préparation antipernicieuse (*Am. J. of Med. Sc.*, mai 1928).

MINOT et MURPHY. — Traitement de l'anémie pernicieuse par un régime alimentaire spécial (*J. of Am. Med. Ass.*, 14 août 1926).

— Régime alimentaire riche en fer dans le traitement de l'anémie pernicieuse (*J. of Am. Med. Ass.*, p. 759, 1927).

MORA. — Anémie et achylie (*Archivos de Medicina, chirurgia y especialidades*, 20 juin 1931).

MOORE. — Etude clinique de l'achlorhydrie (*Irish J. M. Sc.*, mars 1932).

MORAWITZ. — Kritik und Aufgaben der anaemie-Behandlung (*Deut. Med. Woch.*, avril 1933).

MOREAU. — Les extraits gastriques dans le traitement des anémies graves (Thèse, Paris, 1932).

MORHARDT. — Le traitement de l'anémie pernicieuse et le suc gastrique (*Presse Médicale*, 23 février 1933).

MORRIS and Others. — Observations sur l'hormone hématopoïétique (Addisine) dans l'anémie pernicieuse (*Brit. M. J.*, 10 décembre 1932).

MORRIS. — Rôle de l'hormone hématopoïétique dans les maladies du sang (*J. Tennessee M. A.*, août 1933).

MORRIS and Others. — Observations sur les effets de l'Addisine dans l'anémie pernicieuse (*J. Med.*, janvier 1933):

MORRIS, SCHIFF, BURGER et SHERMAN. — Une hormone hématopoiétique spécifique dans le suc gastrique normal (*J. of Am. Med. Ass.*, 26 mars 1932).

— Réaction hémopoiétique dans l'A.P. après injections intra-musculaires de suc gastrique (*Am. J. of Med. Sc.*, décembre 1932).

MORRIS, SCHIFF, FOULGER, RICH et SHERMANN. — Traitement de l'anémie pernicieuse ; effet d'une simple injection de suc gastrique concentré (*J. of Am. Med. Ass.*, 21 janvier 1933).

MOSCHCOWITZ. — Relation de l'achlorhydrie et de l'anémie pernicieuse (*Arch. of Internal Medicine*, août 1931, n° 2).

MOUHTIER. — *Traité de gastroscopie*, 1935.

— Les corpuscules de Russel de la muqueuse gastrique et la fonction martiale de l'estomac (*Soc. Fr. d'hématologie*, 3 juin 1936).

MOIZON. — L'opothérapie gastrique (Méthode de Castle) dans le traitement de l'anémie pernicieuse (*Presse Médicale*, 21 juin 1930).

MURPHY. — The parenteral use of liver extract in pernicious anemia (*J. of Am. Ass.*, 1932, 26 mars).

MURRY. — Stomach and anemia (*Southern Med J.*, mars 1936).

NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostic (Berlin : Julius Springer, 1931).

- Ist die pern. Anämie eine Mangelkrankheit (*Ther Gegenw*, 73, p. 157, 1932).
- Über Frühstadien der pern. Anämie und Über die pathogenese der Krankheit (*Dtsch. Arch. Klin. Med.*, 124, p. 221, 1918).
- NAEGELI et GLOOR. — Ergebnisse einer Rundfrage Über die Erfolge der Lebertherapie (*Fol. Haemat.*, 39, p. 521, 1930).
- NANU-MUSCELJ et SARAGEA. — Cirrhose du foie chez un erythrémique (*Soc. Romaine d'hématologie* : in *Sang*, 1936, n° 1).
- NAPIER. — L'anémie tropicale macrocytaire (*Lancet*, 19 septembre 1936).
- NETOUSEK. — Pathogenie des anémies (*Bratislavsk lekarske listy*, n° janvier 1937).
- NOPONEN. — Sécrétion gastrique dans l'anémie pernicieuse et achylique (*Duodecim* 51 : 803-805, 1936).
- O'MEARA. — Achlorhydric (microcytic) anaemia in male (*J. Roy. Army, M. Corps*, juillet 1933).
- OTT (A.). — Participation du tractus gastro-intestinal dans les leucémies et les maladies semblables du système hémopoïétique. (*Virchows Arch. f. path. Anat.* 297 : 548-565 ; 1936).
- OTTO (H.). — Erythrocytose dans l'ulcère duodénal (*Medizinsche Klinik*, n° 34, 23 août 1935).
- PAPP (C.). — Considération clinique sur les anémies achyliques et perniciosiformes (*Clin. Med. Ital.*, juin 1931).
- PARMENTIER, LETULLE et BERGES. — Etude du chimisme gastrique par la méthode fractionnée (*Presse médicale*, n° 29, 10 avril).

PENA YANEZ (A.). — Recherche sur le facteur intrinsèque de Castle dans le suc gastrique (*Med. Ibera.*, 21 mars 1936).

PETRI, OHLSEN et BOGGILD. — Recherches expérimentales sur les anémies gastrogènes chez le chien (*Acta Med. Scand.*, 11 décembre 1935).

PINKE. — Polype de l'estomac et anémie (*Arch. M. app. dig.*, 1936).

PITTALUGA (G.). — Anémie achylique et anémie pernicieuse (*Acta Medica latina*, sept.-oct. 1933).

POLLAND. — Le sang dans les cas inexplicables d'acidité gastrique (*Journ. of Clin. Invest.*, mai 1933).

PRINGIGALLI. — Variations hémycytométriques au cours de l'ulcère gastro-duodénal avant et après résection (*Annali Italiani di chirurgia*, février 1935).

RAMOND, BENOIST et GORISTIDI. — Le chimisme gastrique dans trois cas d'anémie pernicieuse (*Arch. M. App. Dig.*, 1927).

RAMBERT. — Les bases du traitement des anémies par les préparations gastriques (*Paris médical*, 1er août 1936).

— Le principe antipernicieux de l'estomac (Thèse, Paris, 1937).

RAMON SUAREZ et COSTA MANDRY. — Etude hématologique sur les puertoricens (*Trans. of the Royal Soc. of trop. Med and Hyg.*, n° 6, mai 1934).

RAUSCHENBERGER. — Sur la mise en évidence du ferment de Castle dans le suc gastrique de l'adulte et de l'enfant (*Klin. Woch.*, 7 décembre 1935).

RAVINA. — Contributions nouvelles à la thérapeutique des anémies (*Presse médicale*, 24 août 1932).

- Rôle inhibiteur de la pepsine sur les pouvoir antianémique de la muqueuse gastrique (*Presse médicale*, 1936).

REGNAULT. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac latent (Thèse, Lyon, 1905).

REIMANN et FRITSCH. — Zur therapie der pern. Anämie. Ein. Leber-Magen preparat. (*Klin. Wochr.*, p. 951, 1934).

REIMANN, SALUS et WEIL. — Recherche de la présence du principe antianémique de Castle. Signification thérapeutique (*Zstchr. f. Klin. Med.*, 126, 579, 1934).

REIMANN et WEIL. — Démonstration du principe antianémique de Castle. Effet du foie digéré en présence du suc gastrique (*Zstchr. F. Klin. Med.*, 126, 578, 1934).

REIMANN, BIEDERMANN et ZWILLINGER. — L'origine du principe antipernicieux. Etude de l'action du foie dans l'A.P. (*Zstchr. F. Klin. Med.*, 24 mai 1935).

RIMBAUD, Mme LONJON, MARTIN ANSELME, RAVOIRE et GUIBERT. — Lymphogranulomatose maligne à forme gastro-ulcéreuse (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, 16 juin 1933).

RENSHAW. — Traitement de l'anémie pernicieuse par l'estomac de porc desséché (*Brit. Med. J.* 22 février 1930).

RICHARD STEPHAN. — Polyglobulie symptomatique et thérapeutique par le foie. Contribution à la pathogénèse de l'anémie pernissieuse (*Klin. Woch.*, 7 juin 1933).

RHOADS. — Traitement moderne de l'anémie pernicieuse (*Ann. de Thérapie biol.*, 1933-1934, p. 1387).

RICHTER, IVY et KIM. — Action of human « pernicious anemia liver extract » (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1932, p. 1093).

RIDDER. — Achylia and familial occurrence, of blood diseases, particularly pernicious anemia (*Munchen Med. Wchr.*, 24 janvier 1936).

RIDDLE et STURGIS. — L'effet des hautes doses d'extraits hépatiques sur les malades atteints d'anémie pernicieuse (*Am. J. of Med. Sc.*, juillet 1930).

RIEDER. — L'état du sang après les résections gastriques (*Zbl. f. chirurgie : Cité J. de Chirurgie*, octobre 1934).

RODINO et GARCIA. — Investigations hématologiques chez les réséqués de l'estomac (*J. de chirurgie*, XLV, 291, 1935).

ROTH. — Contribution à l'étude du principe antianémique (*Klin. Woch.*, 3 octobre 1936).

ROWLANDS et LEVY-SIMPSON. — Addisonian anemia (*Lancet*, 3 décembre 1932).

SALUS et REIMANN. — L'absence du principe antianémique de Castle dans le suc gastrique n'a rien à voir avec le développement de l'anémie pernicieuse (*Klin. Woch.*, juillet 1934).

SCHULTEN. — Anémie hypochrome essentielle avec achylie gastrique, chloranémie achylique des femmes, différenciation d'avec l'anémie pernicieuse (*Munchen Med. Woch.*, avril 1932).

SCHMIDT. — Sur l'achylie (*Med. Klin.*, 1934).

- SEILHAN, BAUMEL et SERRE. — Polypose rectocolique avec syndrome d'anémie pernicieuse secondaire : évolution subaiguë et mortelle (*Soc. des Sc. Méd. et Biol. de Montpellier*, mai 1937).
- SERIO. — Sur le principe antianémique du foie (*Riforma medica*, n° 19, 1931).
- SHARP. — Facteur antianémique dans l'estomac desséché (*J. of Am. Med. Ass.*, septembre 1929).
- SILVERMANN. — Achylie gastrique dans l'anémie pernicieuse (*New-Orléans M. et S. J.*, décembre 1930).
- SINGER. — Achylie et anémie (*Klin. Woch.*, 27 août 1932).
- Die theorische und praktische bedeutung der depotwirkung des antiperniziosaprinzips (*Wien Klin. Woch.*, 19 mai 1933).
 - Physiologie et pathologie du principe antipernicieux (*Erg. der inn Med.*, p. 421, 1934).
 - Méthode expérimentale pour rechercher le principe de Castle dans le suc gastrique et pour apprécier sa signification clinique (*Klin. Woch.*, 9 février 1935).
 - Gibt es eine gastrogene polyglobulie (*Klin. Woch.*, 25 mai 1935).
- SINGER et WECHSLER. — La pepsine, le principe de Castle et la réaction du rat (*Klin. Woch.*, 19 mai 1936).
- SISTO. — Sur l'anémie hypochrome essentielle (*Haematol.*, 1933, n° 1).
- SNAPPER et DU PREEZ. — Traitement de l'anémie pernicieuse par l'estomac de porc desséché et pulvérisé. (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 11 avril 1930).

SPIES et PAYNE. — Etude de la relation étiologique entre la Pellagre et l'anémie pernicieuse achylique (*J. Clin. Invest.*, janvier 1933).

STRAUSS et CASTLE. — La déficience du facteur extrinsèque dans l'anémie pernicieuse (*Lancet*, 16 juillet 1932).

— L'étiologie et le traitement de l'anémie de la grossesse (*Lancet*, 4 juin 1932).

STURGIS et ISAACS. — Estomac desséché dans le traitement de l'anémie pernicieuse (*J. Am. Med. Ass.*, septembre 1929).

TADENSZ TEMPKA. — L'hépatogastrothérapie, à la lumière de la théorie de Carence de la maladie de Biermer, est-elle réellement un traitement substitutif ? (*Acta Med. Scand.*, 18 février 1936).

TEMLIN. — Participation de l'estomac dans les affections leucémiques et aleucémiques (*Wiener Klin. Woch.*, septembre 1937).

TERZANI. — Anémie hypochrome avec achylie (*Riv. di Clin. Med.*, février 1936).

— Cas d'anémie achylique (*Minerva Medica*, 21 juillet 1936).

— Contributions ultérieures à l'étude de l'anémie hypochrome achylique (*Minerva medica*, 30 juin 1936).

TIXIER. — Les fonctions digestives et l'hématopoïèse (Thèse, Paris, 1907).

TOCHOWICZ. — Le mécanisme de l'action thérapeutique du suc gastrique normal concentré introduit par voie parentérale au cours de l'anémie pernicieuse (*Polska Gazeta Lekarska*, 4 novembre 1934).

TOWNSEND, MASSIE et LYONS. — Etude de l'anémie des glomérulo-néphrites chroniques et leur relation avec l'acidité gastrique (*Am. J. Med. Sc.*, nov. 1937).

TUDORANU, NITZULESCU et HERESCU. — Principe de Castle (*Soc. de Biol.*, séance du 28 février 1936).

UNGLEY. — Recherches sur la purification de l'extrait de foie de Dakin et West. L'anaémine purifiée comparée au produit original dans son action sur l'anémie pernicieuse (*Lancet*, 26 décembre 1936).

— Observations sur le facteur intrinsèque de Castle dans l'anémie pernicieuse (*Lancet*, mai 1936).

VAN DUYN. — Anémie macrocytique dans les maladies du foie (*Arch. of int. Med.*, décembre 1933).

UNGLEY, DAVIDSON et WAYNE. — Traitement de l'anémie pernicieuse, par les extraits de foie de Dakin et West (*Lancet*, 15 février 1936).

VAQUEZ. — Erythrémie ou maladie de Vaquez (*Soc. de Méd. de Paris*, 1920).

VARADI. — Contribution au problème de la pathogénie de l'anémie de Biermer (*Le Sang*, n° 1, 1934).

VAUGHAN et HUNTER. — Traitement par la « marmite » dans l'anémie mégalo-cytique hyperchrome (*Lancet*, 16 avril 1932).

VAUGHAN. — La réponse hémopoïétique à la thérapeutique dans les anémies non tropicales (*Trans. of Royal Soc.*, 1932).

— Le traitement des anémies (*Lancet*, 16 janv. 1932).

- VAUGHAN et SIMPSON. — Anémie de Biermer consécutive à une gastrectomie et une gastro-entérostomie (*Lancet*, 1932, p. 1902).
- VERAIN et LEUYAT. — La gastrothérapie dans l'anémie pernicieuse de Biermer (*Presse médicale*, n° 40, mai 1934).
- VLADOS et BONDARENKO. — Etiologie et pathologie de l'anémie de Biermer (*Le sang*, n° 4, 1934).
- VLADOS, BAGDASAROW, DULCIN et BONDARENKO. — La part de l'estomac dans la régulation de la formation du sang (*Acta, Med. Scand.*, 20 mars 1936).
- VOLHARD. — Rapport entre l'érythrémie et le facteur antipernicieux (*Zentralbl. F. inn. Mediz.*, 25 avril).
- WALDEN et CLOWES. — Méthode par laquelle l'efficacité du foie et des extraits hépatiques peut être augmentée (*Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.*, 1932, p. 873).
- WATERMANN, KOK et HIRSCHFELD. — Anémie hyperchrome expérimentale après résection gastrique (*Nederl. Tydschrift voor Geneeskunde*, 5 juin 1937).
- WAUGH. — Anémie hypochrome avec achlorhydrie (*Arch. int. Med.*, janvier 1931).
- WEBER et WEISSWANCE. — Anémie achlorhydrique simple chez l'homme adulte (*Brit. Med. J.*, 9 décembre 1935).
- WEIL et BENZAQUEN. — Pseudo-tumeur de l'estomac au cours de l'anémie pernicieuse (*Arch. Mal. app. dig.*, 1935, p. 897).
- WEST. — Matériel antianémique du foie et de l'estomac (*J. of Am. Med. Ass.*, 6 août 1935).

WHIPPLE et ROBSCHKEIT-ROBBINS. — Régénération sanguine dans l'anémie sévère : II. Influence favorable du foie, du cœur et du muscle dans le régime alimentaire (*Am. J. of Physiol.*, mai 1925).

— Les facteurs hémoglobino-gènes dans le foie humain (*J. of Experim. Med. New-York*, 1933, p. 637).

WILKINSON. — Anémie pernicieuse traitée par les préparations d'estomac (*Brit. Med. J.*, 8 février 1930).

— La sécrétion gastrique dans l'anémie pernicieuse (*Quart. J. Med.* I, 361, juillet 1932).

— Principe antianémique dans le tissu gastrique (*Proc. Roy. Soc. Med.*, août 1933).

— Note sur le principe antianémique du foie (*Lancet*, I, 15 février 1936).

WILKINSON et KLEIN. — Le principe actif de l'estomac de porc, efficace dans l'anémie pernicieuse (*Lancet*, 2 avril 1932).

— Relation entre les principes antianémiques du foie et de l'estomac (*Lancet*, 16 sept. 1933).

WILKINSON et ISRAEL. — Anémies « achrestiques » par inabsorption (*Brit. Med. J.*, 26 janvier et 2 février 1935).

WILLS et METHA. — (*Indian Journ. Med. Research.*, 1930, XVII, 777).

WILLS. — (*Brit. Med. J.*, 1931, I, p. 1059).

— (*Lancet*, I, 1933, p. 1383).

WINTROBE et SCHUMACKER. — Coïncidence de l'anémie macrocytique avec des troubles hépatiques et considération sur les rapports de cette anémie avec l'anémie pernicieuse (*Bull. of the Johns Hopkins Hospital*, juin 1933).

WINTROBE, KINSEY, BLOUNT et TRAGER. —
Etude sur la formation du sang sur le fœtus et le
nouveau-né (*Am. J. of Med. Sc.*, avril 1937).

WITTS. — Anémie achlorhydrique simple (*Guy's hosp.
Rep.*, juillet 1930).

— Anémie microcytique chronique (*Brit. Med. J.*, 14
novembre 1931).

— Achlorhydrie et anémie (*Practitioner*, mars 1930).

— Anémie achlorhydrique simple et formes associées
d'anémie (*Practitioner*, octobre 1931).

— L'action thérapeutique du fer (*Lancet*, 4 janvier
1936).

WOLF (K.). — Contribution à l'étiologie de l'anémie
pernicieuse (*Klin. Woch.*, 28 février 1936).

WRIGHT. — Anémie microcytique chronique, ses rela-
tions avec les troubles menstruels et l'achlorhydrie
(*Northwest Med.*, 17 janv. 1933).

ZERFAS. — Liver extract for pernicious anemia. Blood
changes during the first month. (101 Cases) (*Arch.
Int. Med.*, janvier 1931).

Table des Matières

	Pages
INTRODUCTION	19
 HISTORIQUE.	
Découverte de l'achlorhydrie dans l'Anémie Perni- cieuse	23
Premières interprétations	26
Méthode de Whipple	28
Découverte de l'hépatothérapie	28
Théorie de la carence Azotée	29
Travaux de Castle	30
Le Facteur Intrinsèque	33
Le Facteur Extrinsèque	36
Relation entre les facteurs antianémiques hépatique et gastrique	41
Essais thérapeutiques	43
Opothérapie gastrique	44
L'Addisine	46
Théorie de Greenspoon. Rôle inhibiteur de la pep- sine	49
La réaction Réticulocytaire du Rat	53
La découverte de l'achlorhydrie dans l'anémie hypochrome	55
Comparaison des anémies pernicieuse et hypo- chrome	59
Le Facteur Intrinsèque dans l'anémie hypochrome	59
Théories pathogéniques	60
Carence martiale et Achlorhydrie	62
Rôle de l'achlorhydrie dans la maladie de Biermer	66

	Pages
Substratum anatomique : l'atrophie gastrique.....	68
Les Anémies Agastriques.....	70
Les gastrectomie totales.....	72
Les gastrectomies partielles et les gastro-enteros- tomies	74
Travaux de Meulengracht.	76
Polyglobulies	79
Dans les cas d'hyperacidité gastrique.....	80
Interprétations	82
Dans l'erythrémie essentielle.....	84
Interprétations	85
Les Leucémies	87
La maladie de Hodgkin.....	89
 LE SUC GASTRIQUE.....	 93
Composition du suc gastrique.....	95
L'Acide Chlorhydrique.....	95
Constance de l'acidité du suc gastrique.....	96
Origine de l'acide chlorhydrique.....	97
La Pepsine.....	98
Origine de la pepsine.....	98
La Presure.....	98
Rôle physiologique des éléments du suc gastrique..	99
Mécanisme de la sécrétion gastrique.....	99
Tableau schématique de l'analyse d'un suc gastri- que normal.....	103
 ETUDE CLINIQUE DU SUC GASTRIQUE DANS LES MALADIES	
DU SANG.	103
Les Anémies Primitives	108
Anémie de Biermer	109
Anémie Hypochrome Essentielle	110
Anémie Aplastique.	112

	Pages
Les anémies au cours des maladies du sang et des organes hematopoïétiques	152
Erythroblastoses.	152
Leucémies.	154
Agranulocytoses	156
Purpura	157
Hémophilie	158
Maladies des ganglions.....	158
Maladies de la rate	160
Maladies de la moëlle osseuse	161
Maladies du système reticulo endothéliale.....	162
Polyglobulies	165
 OBSERVATIONS	 171
 DISCUSSION	 247
 CONCLUSIONS	 259
 BIBLIOGRAPHIE	 263

Vu :

Le Président de Thèse,
PINOY.

Vu :

Le Doyen,
E. LEBLANC.

Vu et Permis d'Imprimer,
Alger, le 26 mars 1938.

LE RECTEUR,

Pour le Recteur,

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
ROUYER.

